Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Note réglementaire

REG2004-06 révision

Clothianidine
Poncho 600
Insecticide pour le traitement des semences

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a accordé une homologation temporaire à la matière active insecticide clothianidine et à sa préparation commerciale (PC), l'insecticide pour semences Poncho 600 utilisé contre l'altise sur le canola et le colza, contre la chrysomèle des racines du maïs, l'altise du maïs, le ver-gris noir, la mouche des légumineuses, le ver fil-de-fer et le ver blanc sur le maïs, en vertu de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA).

Cette note réglementaire présente un sommaire des données examinées et expose les raisons qui justifient la décision réglementaire touchant ces produits.

(also available in English)

Le 21 septembre 2004

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.pmra-arla.gc.ca
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN : 0-662-77875-8 (0-662-77876-6)
Numéro de catalogue : H113-7/2004-6-1F (H113-7/2004-6-1F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2004

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'ARLA de Santé Canada a accordé une homologation temporaire à l'insecticide de qualité technique clothianidine, fabriqué par Sumitomo Chemical Takeda Agro Company, Ltd. (Sumitake), et à sa PC connexe, l'insecticide Poncho 600 pour le traitement des semences fabriqué par Bayer CropScience, utilisés contre l'altise sur le canola et le colza, contre la chrysomèle des racines du maïs, l'altise du maïs, le ver-gris noir, la mouche des légumineuses, le ver fil-de-fer et le ver blanc sur le maïs.

Ces produits ont été examinés conjointement par l'ARLA et par la United States Environmental Protection Agency (EPA) à titre de produits chimiques autres que ceux à risque réduit (groupe 2) dans le cadre du Programme d'examens conjoints du Groupe de travail technique (GTT) sur les pesticides de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA).

Bayer CropScience a fait la mise en page et envoyé les demandes pour examen à l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) dans le format dossier (révision 1), un format universel pour les dossiers de pesticides développé en collaboration avec les autres pays membres de l'OCDE. Ces dossiers ont également été fournis partiellement en format électronique. Même si l'ARLA accepte les dossiers dans le format de l'ARLA ou dans le format de l'OCDE, on encourage les demandeurs à utiliser le format dossier de l'OCDE. Le Canada et les États-Unis ont partagé les examens de ce produit avec l'Australie.

Les organismes de recherche et de surveillance peuvent obtenir sur demande les méthodes d'analyse de la chlothianidine dans l'environnement auprès de l'ARLA.

À titre de condition à cette homologation temporaire, Bayer CropScience devra effectuer des études additionnelles. Après l'examen de ces nouveaux renseignements, l'ARLA publiera un projet de décision réglementaire (PRDD) et sollicitera les commentaires des parties intéressées avant de rendre une décision d'homologation finale.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 1
1.1 Identification (OCDE 2.1.1) 1
1.2 Propriétés physiques et chimiques (OCDE 2.1.2) 2
1.3 Détails relatifs aux utilisations et autres renseignements 3

2.0 Méthodes d'analyse 4
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée (OCDE 2.2.1) 4
2.2 Méthodes d'analyse de la formulation (OCDE 2.2.2) 4
2.3 Méthodes d'analyse des résidus (OCDE 2.2.3) 4
2.3.1 Méthodes d'analyses des résidus dans des échantillons prélevés dans l'environnement 4
2.3.2 Méthodes pour l'analyse de résidus multiples 5
2.3.3 Méthode pour l'analyse des résidus dans les plantes et dans les produits végétaux 5
2.3.4 Méthode pour l'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale 6

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 7
3.1 Sommaire toxicologique intégré 7
3.2 Détermination de la dose journalière admissible (DJA) 11
3.3 Dose aiguë de référence (DARf) 12
3.4 Valeur de référence toxicologique pour l'évaluation des risques professionnels et occasionnels (NAEO/ME) (OCDE 2.3.4) 13
3.5 Incidences sur la santé humaine ou animale de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés (OCDE 2.3.6) 14
3.5.1 Spécialistes des applications 14
3.5.2 Exposition occasionnelle 23
3.5.3 Exposition après l'application du produit 24

4.0 Résidus 26
4.1 Sommaire de la chimie des résidus dans les aliments 26

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement 30
5.1 Propriétés physiques et chimiques ayant trait à l'environnement 30
5.2 Transformation abiotique 30
5.3 Transformation biotique 30
5.4 Mobilité 31
5.5 Dissipation et accumulation dans les conditions observées sur le terrain 31
5.6 Bioaccumulation 32
5.7 Sommaire du comportement et du devenir en milieu terrestre 32

5.8 Concentrations prévues dans l'environnement 33
5.8.1 Sol 33
5.8.2 Systèmes aquatiques 33
5.8.3 Sources d'aliments (grain et semences) 34

6.0 Effets sur des espèces non ciblées 34
6.1 Effets sur des organismes terrestres 34
6.2 Caractérisation des risques 36
6.2.1 Comportement dans l'environnement 36
6.2.2 Organismes terrestres 36
6.3 Atténuation des risques 42

7.0 Efficacité 42
7.1 Efficacité 42
7.1.1 Utilisations prévues 42
7.1.2 Mode d'action 43
7.1.3 Cultures 44
7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles 44
7.2 Toxicité pour les plantes ciblées (notamment différents cultivars) ou les produits végétaux ciblés 48
7.3 Observations relatives à des effets indirects non souhaités ou non prévus 50
7.3.1 Effets sur les cultures subséquentes 50
7.3.2 Effets sur les cultures contiguës 50
7.4 Volet économique 50
7.5 Pérennité 50
7.5.1 Recensement des solutions de remplacement 50
7.5.2 Contribution à l'atténuation des risques 51
7.5.3 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou possible, de la résistance 51
7.6 Conclusions 52

8.0 Politique de gestion des substances toxiques 52

9.0 Décision réglementaire 53
9.1 Décision réglementaire 53

Liste des abréviations 55

Annexe I Méthodes d'analyse des résidus 59
Tableau 1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue (OCDE 2.2.1) 59
Tableau 2 Méthodes d'analyse de la préparation (OCDE 2.2.2) 59
Tableau 3 Méthodes d'analyse des résidus (OCDE 2.2.3) 60

104-07503/

Annexe II Tableaux récapitulatifs - exposition professionnelle 61
Tableau 1 Exposition unitaire des travailleurs qui traitent les semences (étude Oftanol) 61
Tableau 2 Exposition unitaire des travailleurs qui traitent les semences (étude Baytan 312 FS) 61
Tableau 3 Exposition unitaire totale et exposition systémique des travailleurs qui traitent des semences 62
Tableau 4 Marges d'exposition s'appliquant aux travailleurs qui traitent des semences 63
Tableau 5 Dose quotidienne moyenne à vie pour les travailleurs qui traitent des semences 63
Tableau 6 Degré de risque de cancer pour les travailleurs qui traitent des semences 64
Tableau 7 Évaluations de l'exposition de travailleurs qui sèment des semences traitées 64
Tableau 8 Marges d'exposition s'appliquant aux travailleurs qui sèment des semences traitées 64
Tableau 9 Dose quotidienne moyenne à vie pour les travailleurs qui sèment des semences traitées 65
Tableau 10 Degré de risque de cancer pour les travailleurs qui sèment des semences traitées 65

Annexe III Sommaire récapitulatif toxicologique 67

Annexe IV Résidus 83
Tableau 1 Sommaire récapitulatif de la chimie des résidus dans les aliments 83
Tableau 2 Aperçu des études sur le métabolisme dans les végétaux et dans les animaux et évaluation des risques 87

Annexe V Évaluation environnementale 91
Tableau 1 Propriétés physiques et chimiques de la matière active présentant un lien avec l'environnement 91
Tableau 2 Sommaire des études sur la dissipation au champ - milieux terrestres 92
Tableau 3 Devenir et comportement dans le milieu terrestre 92
Tableau 4 Évaluation de la concentration dans le milieu (niveau 1) de la clothianidine - sources d'approvisionnement en eau potable 94
Tableau 5 Évaluation de la concentration dans le milieu (niveau 2) de la clothianidine - sources d'approvisionnement en eau potable 94
Tableau 6 Sommaire des effets de la clothianidine sur les organismes terrestres 94
Tableau 7 Sommaire des évaluations des risques encourus par les organismes terrestres 95

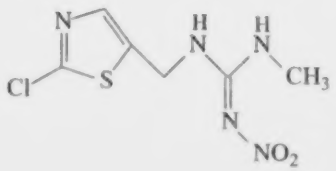
Annexe VI Sommaire de la valeur 97
Allégations approuvées pour l'utilisation de Poncho 600 97

Références 99

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Identification (OCDE 2.1.1)

Description de la matière active de qualité technique (MAQT)

Matière active	clothianidine
Utilité	insecticide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	(2E)-1-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)méthyl]-3-méthyl-2-nitroguanidine
2. Chemical Abstracts Service (CAS)	(E)-N-[(2-chloro-5-thiazolyl)méthyl]-N'-méthyl-N"-nitroguanidine
Numéro CAS	210880-92-5
Formule moléculaire	$C_6H_8ClN_5O_2S$
Masse moléculaire	24968
Formule développée	
Pureté nominale de la matière active	clothianidine à 97,5 % (limites 95 % - 100 %)
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre	La MAQT clothianidine ne contient aucune impureté ou aucun microcontaminant figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST).

1.2 Propriétés physiques et chimiques (OCDE 2.1.2)

Produit technique : clothianidine (TI-435)

Propriétés	Résultats	Commentaires
Couleur et état physique	Solide transparent et incolore	
Odeur	Inodore	
Point ou plage de fusion	176,8 °C	
Point ou plage d'ébullition	S. O.	
Densité	1,59 g/mL	
Pression de vapeur	$1,3 \times 10^{-10}$ Pa à 25 °C	Non volatile
Constante d'Henry à 20 °C	$9,8 \times 10^{-16}$ atm m^3/mole	Non volatile à partir de la surface de l'eau ou d'un sol humecté
Spectre d'absorption ultraviolet – visible	pH / λ_{max} (nm) acide 265,5 basique 246,0 Pas d'absorption prévue à une λ supérieure à 300 nm	
Solubilité dans l'eau à 20 °C	0,327 g/L	Très soluble dans l'eau
Solubilité dans les solvants organiques à 25 °C	Solvant / mg/L heptane < 0,00104 xylène 0,0128 dichlorométhane 1,32 méthanol 6,26 octanol 0,938 acétone 15,2 acétate d'éthyle 2,03	
Coefficient de partage *n*-octanol/eau (K_{oe}) à 25 °C	$K_{oe} = 5$	Faible potentiel de bioaccumulation
Constante de dissociation (pK_a)	$pK_a = 11,09$ à 20 °C	La dissociation en solution acide ou neutre est peu probable.

Propriétés	Résultats	Commentaires
Stabilité (température, métal)	Stable en présence du zinc, des ions de zinc, du fer, des ions de fer, de l'aluminium et des ions d'aluminium à 25 °C et à 54 °C pendant 14 jours	

PC : insecticide Poncho 600 pour le traitement des semences

Propriété	Résultats
Couleur	Blanc cassé
Odeur	Odeur de peinture au latex
État physique	Liquide visqueux
Type de préparation	Pâte fluide
Garantie nominale	Clothianidine à 600 g/L (limites 580 g/L - 630 g/L)
Produits de formulation	Ce produit ne contient aucun produit de formulation figurant sur les listes 1 ou 2 de l'EPA ou de la voie 1 de la PGST.
Matériaux constitutifs et description du contenant	Fût de 100 L en polyéthylène haute densité (HDPE), bidons de 10 L et de 3,79 L
Masse volumique	1,2632 à 20 °C
pH (dispersion aqueuse à 10 %)	5,5
Réaction d'oxydation ou de réduction	Ni la MAQT ni aucun des produits de formulation ne sont oxydants ou réducteurs.
Stabilité à l'entreposage	Une étude d'un an sur la stabilité à l'entreposage est en cours.
Explosivité	Non explosif

1.3 Détails relatifs aux utilisations et autres renseignements

L'insecticide Poncho 600 pour le traitement des semences (produit commercial) est une pâte fluide de clothianidine. Ce produit est appliqué à des semences pour les protéger de plusieurs insectes nuisibles dans les cultures de canola/colza et de maïs. La catégorie d'utilisation proposée pour ce produit est la CU n°10 - Traitement des semences destinées à la consommation humaine ou animale.

1.2 Propriétés physiques et chimiques (OCDE 2.1.2)

Produit technique : clothianidine (TI-435)

Propriétés	Résultats	Commentaires
Couleur et état physique	Solide transparent et incolore	
Odeur	Inodore	
Point ou plage de fusion	176,8 °C	
Point ou plage d'ébullition	S. O.	
Densité	1,59 g/mL	
Pression de vapeur	$1,3 \times 10^{-10}$ Pa à 25 °C	Non volatile
Constante d'Henry à 20 °C	$9,8 \times 10^{-16}$ atm m^3/mole	Non volatile à partir de la surface de l'eau ou d'un sol humecté
Spectre d'absorption ultraviolet – visible	pH / λ_{max} (nm) acide 265,5 basique 246,0 Pas d'absorption prévue à une λ supérieure à 300 nm	
Solubilité dans l'eau à 20 °C	0,327 g/L	Très soluble dans l'eau
Solubilité dans les solvants organiques à 25 °C	Solvant / mg/L heptane < 0,00104 xylène 0,0128 dichlorométhane 1,32 méthanol 6,26 octanol 0,938 acétone 15,2 acétate d'éthyle 2,03	
Coefficient de partage *n*-octanol/eau (K_{oe}) à 25 °C	$K_{oe} = 5$	Faible potentiel de bioaccumulation
Constante de dissociation (pK_a)	$pK_a = 11,09$ à 20 °C	La dissociation en solution acide ou neutre est peu probable.

Propriétés	Résultats	Commentaires
Stabilité (température, métal)	Stable en présence du zinc, des ions de zinc, du fer, des ions de fer, de l'aluminium et des ions d'aluminium à 25 °C et à 54 °C pendant 14 jours	

PC : insecticide Poncho 600 pour le traitement des semences

Propriété	Résultats
Couleur	Blanc cassé
Odeur	Odeur de peinture au latex
État physique	Liquide visqueux
Type de préparation	Pâte fluide
Garantie nominale	Clothianidine à 600 g/L (limites 580 g/L - 630 g/L)
Produits de formulation	Ce produit ne contient aucun produit de formulation figurant sur les listes 1 ou 2 de l'EPA ou de la voie 1 de la PGST.
Matériaux constitutifs et description du contenant	Fût de 100 L en polyéthylène haute densité (HDPE), bidons de 10 L et de 3,79 L
Masse volumique	1,2632 à 20 °C
pH (dispersion aqueuse à 10 %)	5,5
Réaction d'oxydation ou de réduction	Ni la MAQT ni aucun des produits de formulation ne sont oxydants ou réducteurs.
Stabilité à l'entreposage	Une étude d'un an sur la stabilité à l'entreposage est en cours.
Explosivité	Non explosif

1.3 Détails relatifs aux utilisations et autres renseignements

L'insecticide Poncho 600 pour le traitement des semences (produit commercial) est une pâte fluide de clothianidine. Ce produit est appliqué à des semences pour les protéger de plusieurs insectes nuisibles dans les cultures de canola/colza et de maïs. La catégorie d'utilisation proposée pour ce produit est la CU n°10 - Traitement des semences destinées à la consommation humaine ou animale.

Voir la section 7.1.1 pour plus de détails sur les utilisations et les doses d'application proposées.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée (OCDE 2.2.1)

Quatre méthodes de chromatographie liquide à haute performance avec détection ultra-violet (CLHP-UV) ont servi au dosage de la matière active et des impuretés associées au procédé qui sont trouvées à plus de 0,1% dans le produit. L'ARLA estime que ces méthodes sont complètement validées. Le fabricant a aussi présenté une méthode à émission de plasma inductif (ICP) pour le dosage des métaux constituant des impuretés et une méthode de CLHP pour le dosage des ions inorganiques. Une méthode de chromatographie en phase gazeuse (CPG) à détection par analyseur d'énergie thermique a servi au dosage des N-nitrosamines polaires et non polaires.

2.2 Méthodes d'analyse de la formulation (OCDE 2.2.2)

Une méthode de CLHP-UV a servi au dosage de la matière active. L'ARLA a jugé que cette méthode était assez spécifique, précise et exacte pour l'application de la loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus (OCDE 2.2.3)

2.3.1 Méthodes d'analyses des résidus dans des échantillons prélevés dans l'environnement

Une méthode de chromatographie liquide à haute performance avec spectrométrie de masse en tandem (CPL-SM/SM) a servi au dosage de la clothianidine (TI-435) et de ses produits de transformation (TZNG, TZMU, MNG et TMG) dans des échantillons de sol. Le TZNG, le TZMU, le MNG et le TMG ont été trouvés à des concentrations supérieures à 10 % dans le cadre des études sur le devenir dans le milieu du TI-435. Des données complètes de validation et tous les chromatogrammes nécessaires ont été remis. L'ARLA a jugé que cette méthode est validée et qu'elle est acceptable. En outre, elle a été validée par un laboratoire indépendant et elle a été jugée acceptable pour le dosage de la clothianidine et de ses métabolites dans des échantillons de sol.

Deux méthodes de CLHP-UV ont servi au dosage de la matière active TI-435 dans l'eau de surface, ainsi qu'à celui du TZNG dans l'eau qui a servi aux essais dans le cadre d'une étude sur les milieux aquatiques. Aucune donnée n'a été communiquée sur l'exactitude du dosage du TZNG. Cependant, comme il n'y a pas d'étape de purification dans la préparation d'un échantillon, cette exigence a été laissée de côté. Toutes les autres données de validation des deux méthodes ont été fournies. L'ARLA a jugé que ces méthodes sont validées et qu'elles sont acceptables.

Deux méthodes de CLHP ont servi au dosage de la matière active TI-435 dans des matrices végétales. Des données complètes de validation et tous les chromatogrammes nécessaires ont été remis. L'ARLA a jugé que ces méthodes sont validées et qu'elles sont acceptables. En outre, elles ont été validées par un laboratoire indépendant.

Deux méthodes de CLHP ont servi aux dosages dans des matrices animales. La première, avec détection UV, a servi au dosage de la matière active TI-435. L'autre, avec détection SM, a servi au dosage de la matière active TI-435 et de trois de ses métabolites (TZG, TZU et PTMG). L'ARLA a jugé que ces méthodes sont validées et acceptables.

2.3.2 Méthodes pour l'analyse de résidus multiples

Le TI-435 et ses métabolites MNG, TZG, TZNG, TZU et ATMG-Pyr ont été dosés conformément aux méthodes d'analyse de résidus multiples publiées dans le *Pesticide Analytical Manual* (PAM), volume 1 (1994), de la United States Food and Drug Administration (FDA). Avec le protocole A, on a trouvé que le TI-435, le MNG, le TZG, le TZNG, le TZU et l'ATMG-Pyr ne sont pas naturellement fluorescents. Aucun essai n'a été réalisé avec le protocole B parce que le TI-435 et ses métabolites ne sont pas des composés acides ou phénolés. Le TI-435, le MNG, le TZG, le TZNG, le TZU et l'ATMG-Pyr ont été testés avec le protocole C. À part le MNG, tous les composés ont donné des temps de rétention acceptables sur au moins une colonne. Par conséquent, le TI-435, le TZG, le TZNG, le TZU et l'ATMG-Pyr ont été testés avec les protocoles D et E. Aucun de ces composés n'a été récupéré de manière adéquate au moyen du protocole D. À cause de la mauvaise récupération avec le protocole E (purification sur Florisil), les essais menés avec les protocoles E et F ont été interrompus. Le protocole G a été appliqué au TZU parce qu'il s'agit du seul composé comportant une fonction urée à substituant. Cependant, le pic obtenu avec ce composé n'est pas assez important pour justifier que l'analyse avec ce protocole soit pratiquée jusqu'à la fin. Par conséquent, le TI-435 et les métabolites TZG, MNG, TZNG, TZU et ATMG-Pyr n'ont pas été récupérés de manière suffisante, peu importe laquelle des méthodes d'analyse des résidus multiples était appliquée.

2.3.3 Méthode pour l'analyse des résidus dans les plantes et dans les produits végétaux

La méthode 00552, utilisée pour la collecte des données et proposée comme méthode pour l'application de la loi, permet de doser les résidus du TI-435 dans les denrées végétales. En bref, les résidus sont extraits dans l'acétonitrile/eau et sont filtrés, le filtrat est concentré en vue d'une purification sur colonne de ChemElut avec élution au cyclohexane/acétate d'éthyle. Les résidus sont analysés par CLHP, au moyen d'une colonne de C18, d'une phase mobile à gradient d'élution d'eau acidifiée et d'acétonitrile, avec identification et quantification par SM/SM et emploi d'étalons externes d'encadrement du TI-435. Sans étalon interne, la limite de quantification (LQ) validée est de 0,02 ppm dans les plants, les épis, le grain et la paille de maïs, dans le fourrage vert, la paille et les semences de colza, dans les parties aériennes et la racine de la betterave, dans les plants et les semences du tournesol, et dans le fourrage vert, le grain et la paille de blé.

Une modification a été proposée pour cette méthode (M001), prévoyant l'utilisation d'un étalon interne, le d_3-TI-435. Avec l'emploi de cet étalon interne, la LQ validée passe à 0,01 ppm, à l'exception de la paille de blé (0,02 ppm). Des preuves acceptables de validation de la méthode 00552 (et de la modification M001) ont été présentées. Les résultats de validation de la méthode pour la détermination du composé initial avec l'emploi d'étalons externes d'encadrement et avec l'utilisation d'un étalon interne, ont été inclus. Une validation par un laboratoire indépendant (VLI) portant sur le grain de maïs a été complétée. Les auteurs ont aussi joint des données acceptables de radiovalidation sur la pomme, sur le fourrage vert de maïs, sur les épis de maïs débarrassés des grains et sur le grain. Aucune interférence n'a été signalée lors de ces études, notamment dans une étude sur les interférences et portant sur 133 composés.

2.3.4 Méthode pour l'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale

La méthode 00624 qui est proposée comme méthode pour l'application de la loi, permet de doser les résidus du TI-435 et de ses métabolites TZG, [(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)méthyl] guanidine], TZU [(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)méthyl]urée et ATMG-pyruvate, *N*'-({[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)méthyl]amino}(méthylamino)méthylidène)-2-oxopropanehydrazide, dans des denrées dérivées de ruminants. En bref, les résidus dans les tissus sont extraits avec un mélange acétonitrile/eau, puis l'extrait est concentré en vue d'être purifié sur une colonne d'extraction en phase solide renfermant un polymère de styrène-divinylbenzène et soumis à une analyse environnementale sur une colonne (Bond Elut™ ENV) éluée avec un mélange acide eau/méthanol. L'extraction à partir des graisses échantillonnées commence avec l'acétonitrile/eau et l'hexane, et se complète d'une extraction à l'acétonitrile et à l'hexane. La phase acétonitrile/eau est concentrée en vue de la purification par passage sur une colonne ENV. Les échantillons de lait sont simplement dilués dans l'eau et passés sur colonne ENV pour leur purification. Les résidus sont dosés par CLHP, sur une colonne de C18, et avec une phase mobile à gradient d'élution d'eau acidifiée et d'acétonitrile. L'identification et la quantification se font par SM/SM, avec la détermination d'une courbe d'étalonnage au moyen d'étalons externes et l'emploi d'un étalon interne. La limite de détection (LD) correspondant à cette méthode est de 0,002 ppm dans le cas du TI-435, du TZG, du TZU et de l'ATMG-pyruvate dans le lait, et de 0,005 ppm, dans le cas des mêmes résidus, dans le muscle, le foie, les reins et les graisses. La LQ validée est de 0,01 ppm et de 0,02 ppm, dans le cas de chaque substance à analyser, dans le lait et dans les tissus animaux, respectivement. Des résultats adéquats de validation de la méthode 00624 ont été présentés. Des données de validation ont été fournies pour les métabolites TZG, TZU et ATMG-pyruvate, ainsi que pour le composé initial. La récupération combinée (de toutes les substances à analyser) à la LQ et à 10 fois la LQ de la méthode a pris les valeurs suivantes : 86 à 110 % (lait), 78 à 109 % (muscle), 76 à 121 % (foie), 81 à 108 % (reins) et 73 à 105 % (graisses). Le coefficient de variance se situe à l'intérieur de la plage de valeurs de 3,2 à 10,9 %. Une VLI portant sur le foie a été complétée. Aucune interférence n'a été signalée dans une étude sur les interférences que pouvaient exercer 163 composés.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique intégré

L'ARLA a complété l'examen détaillé de la base de données toxicologiques du nouvel insecticide clothianidine (TI-435). La base de données est complète, et elle comprend toute la gamme d'études présentement requises à des fins réglementaires. Les études réalisées sont conformes aux protocoles internationaux et aux bonnes pratiques de laboratoire présentement en vigueur. Les données sont de grande qualité scientifique et l'ARLA estime que la base de données est suffisante pour définir la majeure partie des effets toxiques résultant de l'exposition au produit chimique. Cependant, il faudra peut-être clarifier certains résultats et procéder à d'autres études (voir ci-après).

Chez le rat, l'absorption et l'excrétion de doses de TI-435 uniques, faibles ou élevées, ou encore répétées, et administrées par voie orale, se font très rapidement. L'autoradiographie du corps entier et des études portant sur le temps d'absorption dans le plasma montrent que l'absorption et la distribution des marqueurs radioactifs administrés se font rapidement dans tous les organes et tissus, et qu'elles sont suivies de leur excrétion rapide jusqu'à des valeurs de fond, en moins de 24 heures, dans la plupart des organes et des tissus. Les métabolites identifiés correspondent aux réactions attendues de phase I. Chez la souris, le TI-435 est facilement absorbé et il est excrété en 168 h suivant l'administration par voie orale d'une faible dose unique. L'urine constitue la forme principale d'excrétion du TI-435. C'est là qu'on retrouve la majeure partie de la radioactivité administrée, le reste passant dans les fèces. Ni le TI-435 ni ses métabolites semblent être sujets à être bioaccumulés. Dans l'urine comme dans les fèces du rat et de la souris, la substance initiale (TI-435) et le TZNG, 1-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)méthyl]-3-nitroguanidine, sont les métabolites majeurs trouvés.

Le TI-435 montre une forte toxicité aiguë s'il est administré par la voie orale et une faible toxicité aiguë par la voie cutanée et par inhalation. Il irrite très peu les yeux et la peau et on ne juge pas qu'il est un sensibilisant cutané lorsqu'il est administré à une concentration pouvant atteindre 20 %. À la suite d'une exposition orale aiguë correspondant à une DL_{50} inférieure par un ordre de grandeur à celle observée chez le rat, la souris s'est révélée être plus sensible que celui-ci aux effets toxiques de la clothianidine. Les signes cliniques de toxicité aiguë semblent être largement associés aux effets sur le système nerveux central. On estime que la préparation commerciale, le Poncho 600, qui contient 48 % de MAQT, exerce une toxicité aiguë modérée lorsqu'elle est administrée par voie orale, une faible toxicité aiguë par la voie cutanée ou par inhalation, qu'elle n'est pas irritante pour la peau ou pour les yeux, et qu'elle n'est pas un sensibilisant cutané.

Peu importe le groupe testé, une étude à court terme sur la toxicité par voie cutanée chez le rat n'a pas révélé d'effet d'irritation cutanée après des applications répétées de TI-435 sur la peau rasée de rats albinos. À la dose limite de 1 000 mg/kg p. c./j, le gain de poids corporel des mâles était réduit.

Des études à court terme sur l'administration du produit par le régime alimentaire montrent que le système hématopoïétique est le système atteint chez le chien, la souris et le rat, celui-ci manifestant des effets thymiques sous forme d'une perte de poids de cet organe et sur le plan de la cellularité. L'induction enzymatique et des résultats anormaux de chimie clinique sont les effets observés sur le foie. L'anémie et une baisse des paramètres relatifs aux leucocytes sont des effets notables, observés chez le chien, s'accompagnant de congestion et d'hémorragie au niveau de la moelle osseuse. Une perte de poids corporel, une baisse de la consommation d'aliments et un ralentissement du gain de poids corporel ont été observés chez toutes les espèces sur qui le produit a été testé.

Des effets toxiques sont apparus dans plusieurs organes, mais il y a peu de liens entre les études ou entre les espèces. Le foie, les reins, les organes reproducteurs, le tractus gastro-intestinal et le système immunitaire présentent des signes d'effets toxiques attribuables à la clothianidine.

Le lot 30034708 a donné des résultats positifs lors d'un essai sur des cellules bactériennes et sur des cellules de mammifères cultivées *in vitro*. Le même lot a donné des résultats négatifs lors d'essais *in vivo* (micronoyaux de cellules de souris et synthèse non programmée d'ADN). Plusieurs autres lots de TI-435 ont donné des résultats négatifs lors d'essais similaires. Des tests d'Ames portant sur huit intermédiaires ou métabolites du TI-435 ont tous donné des résultats négatifs également. Cependant, il est permis de s'interroger sur le potentiel génotoxique du lot 30037120, qui a servi aux essais de toxicité chronique puisque les résultats de seulement un essai sur les mutations dans des cellules bactériennes étaient disponibles pour ce lot. Ce lot contient possiblement des impuretés préoccupantes sur le plan toxicologique. Il faudra procéder à d'autres essais sur ce lot avant qu'une décision finale soit rendue concernant le potentiel génotoxique du TI-435.

Le demandeur a présenté des études sur l'exposition à court terme par le régime alimentaire portant sur les lots 30034708 (utilisé pour la majeure partie des essais sur la génotoxicité) et 30037120 (études sur l'exposition chronique par le régime alimentaire). Les études utilisant le lot 30034708 ont été réalisées dans d'autres installations que celles ayant servi aux études avec le lot 30037120, et la toxicité diffère notablement entre ces deux groupes d'études. La différence de toxicité entre les lots accroît l'incertitude relative à l'identification des composés chimiques et nuit à la cohérence de la base de données toxicologiques.

Les chercheurs ont étudié le potentiel neurotoxique du TI-435 dans le cadre d'études sur la neurotoxicité aiguë (souris et rats), subchronique et sur le plan du développement. Dans une étude sur la neurotoxicité aiguë par exposition orale chez le rat, les symptômes observés ont été une diminution des réactions à la stimulation, des tremblements, une activité réduite et une ataxie. Dans une étude sur la neurotoxicité subchronique, aucun signe de neurotoxicité associé au traitement n'a été observé. Dans une étude sur la neurotoxicité sur le plan du développement, les chercheurs ont observé une perte d'activité motrice et une réduction de la réaction de tressaillement à un stimulus

acoustique chez les femelles à des doses non toxiques pour les mères. Dans une étude sur la neurotoxicité aiguë chez la souris, ils ont observé une baisse de l'activité motrice spontanée, des tremblements et des inspirations profondes peu de temps après l'administration de la dose. Aucune de ces études n'a fait apparaître d'observations neuropathologiques.

La fœtotoxicité (ralentissement du gain de poids corporel, maturation sexuelle retardée [mâles], baisse du poids absolu du thymus chez les petits des deux sexes de la F_1 et hausse du nombre de mort-nés chez les deux générations) a été observée à des doses non toxiques pour la mère chez les sujets ayant servi à une étude sur la toxicité sur le plan de la reproduction qui portait sur deux générations. Chez les parents, les chercheurs ont établi une baisse du poids relatif et du poids absolu du thymus chez les sujets des deux sexes à la plus forte dose testée. L'étude sur la toxicité sur le plan du développement chez le rat a montré des effets sur le gain de poids corporel et une baisse de la consommation d'aliments chez la mère; cependant, il n'y avait aucun signe de fœtotoxicité ou de tératogénécité à la plus forte dose testée. Celle chez le lapin faisait apparaître davantage de toxicité que l'étude chez le rat : les chercheurs ont observé des cas de mortalité et de mise bas prématurée, la baisse de poids d'utérus gravides, l'incidence accrue de signes cliniques et la baisse de consommation d'aliments chez les mères. Les chercheurs ont aussi observé une hausse du nombre de portées comportant des sujets ayant des poumons où il manquait un lobe, et où ils ont remarqué une proportion plus élevée par fœtus de cas d'ossification moins prononcée des corps sternaux. Le TI-435 n'a pas exercé d'effet tératogène chez le rat ni chez le lapin dans les études sur la toxicité sur le plan du développement.

Les chercheurs ont aussi observé des effets correspondant à une perturbation du système endocrinien chez des rongeurs et chez le chien. L'atrophie testiculaire et la baisse de matière colloïde dans les vésicules séminales et la prostate ont été observées chez des rats et des souris mâles dans les études à court terme. Dans l'étude à court terme chez le rat, les ovaires sont petits, plus légers et dépourvus de corps jaunes, les parois utérines plus minces et l'épaisseur murale réduite. Ces études sont les seules dans la base de données qui ont été réalisées avec le lot 30033623. Dans les essais subchroniques avec le lot 30037120 chez le chien, le poids des testicules et celui des ovaires sont inférieurs. Des études sur la toxicité subchronique ont été réalisées sur la souris et le chien au moyen du lot 30034708. Dans celle sur la souris, les chercheurs ont observé des ovaires portant moins de corps jaunes, présentant un nombre réduit de grands follicules et d'autres signes d'une dégénérescence folliculaire. Dans l'étude chez le rat, les chercheurs ont observé que le poids l'utérus et que celui des ovaires étaient supérieurs tandis que la plupart des femelles des groupes traités étaient au stade pro-œstrien du cycle reproductif, à comparer à la plupart des femelles du groupe témoin, qui étaient au stade diœstrien. Une distension liquide de l'utérus et un nombre plus élevé de corps jaunes ont été observés chez le rat dans l'étude sur la toxicité subchronique. Lors d'essais de toxicité chronique chez le rat, l'hyperplasie au niveau de cellules interstitielles de l'ovaire s'est faite plus fréquente dans tous les groupes de femelles traitées, alors qu'une hyperplasie fibromusculaire du col a été observée lors d'essais sur des souris soumises à des essais de toxicité chronique. Lors

d'une étude sur la toxicité sur le plan de la reproduction, portant sur deux générations, le décollement du prépuce et l'ouverture vaginale sont retardés chez les petits, et les spermatozoïdes perdent de leur mobilité chez les sujets des deux générations. Le retard de la maturation sexuelle a été signalé également dans l'étude sur la neurotoxicité sur le plan du développement. Cependant, le développement des sujets du groupe témoin a dépassé les valeurs historiques pour les témoins, de sorte que la tendance observée dans cette étude est d'utilité limitée. L'augmentation du poids des surrénales et l'observation d'une congestion surrénalienne, l'augmentation du poids de la thyroïde et l'observation de kystes et d'adénomes sont d'autres signes d'une perturbation possible du système endocrinien. Ces signes correspondent à des constatations tirées de la base de données sur un composé chloronicotinique semblable.

À la suite de l'administration chronique de TI-435 à la souris, les chercheurs n'observent pas d'effets oncogènes. La toxicité systémique se manifeste par des pertes de poids corporel, un ralentissement du gain de poids corporel, des cris et l'hyperplasie de la partie fibromusculaire du col de l'utérus. Chez les femelles du rat, le poids corporel est inférieur, la consommation d'aliments est réduite, il s'installe une toxicité hépatique ainsi qu'une hyperplasie au niveau de cellules interstitielles de l'ovaire. Chez les mâles, on observe que le poids corporel est inférieur, que la consommation d'aliments est réduite, qu'il s'installe une toxicité hépatique et qu'il se produit des hémorragies et des œdèmes stomacaux de même qu'une minéralisation et une hyperplasie au niveau rénal. Des études à long terme chez le rat ont fourni des indications chiffrées d'oncogénécité induite par un traitement (adénomes au niveau des cellules parafolliculaires thyroïdiennes chez les femelles). Aux deux plus fortes doses testées, la fréquence des tumeurs dépasse la plage des valeurs historiques obtenues au laboratoire et chez le fournisseur d'animaux. Les chercheurs n'ont pas observé de progression des lésions pré-néoplasiques aux adénomes et les tumeurs ne sont apparentes que chez les sujets d'un seul sexe et d'une seule espèce. Les effets nocifs signalés au niveau des tissus endocriniens, notamment la thyroïde, peuvent être révélateurs d'une influence hormonale sur la promotion tumorale. Il n'existe pas de données mécanistes pour vérifier cette hypothèse.

D'après l'analyse de la composition chimique, le lot utilisé pour les études à long terme contenait plusieurs contaminants pouvant causer des tumeurs. Ce lot n'a pas subi de série de tests sur la génotoxicité, mais a été soumis à un test d'Ames. Il est plausible que la réponse oncogène observée soit causée par une contamination indirecte. Par conséquent, l'ARLA a demandé une série de tests sur la génotoxicité pour ce lot; Bayer CropScience mène actuellement les études. Tant que la préoccupation concernant une contamination n'est pas résolue, une évaluation du risque de cancer conservatrice sera utilisée temporairement dans la base de données. Le risque unitaire du TI-435, décrit par l'expression ERU (excès de risque unitaire, qui correspond à la limite supérieure de confiance de 95 % sur la pente de la courbe dose-réponse, vers l'origine, soit du côté des faibles doses), a été calculé à partir des résultats des bioessais effectués dans le cadre de l'étude sur l'oncogénécité chez le rat, après suppression des résultats concernant les sujets exposés à la dose élevée, à cause de la trop forte toxicité du produit à cette concentration. Le risque unitaire de $2{,}33 \times 10^{-3}$ $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$ sera appliqué aux évaluations des risques

présentés par l'exposition professionnelle et par le régime alimentaire. À la suite de la présentation d'une série complète d'études sur la génotoxicité menée avec le lot 30037120 et la résolution du problème concernant la génotoxicité/le cancer, l'approche à l'évaluation des risques de cancer sera réexaminée. En outre, la présentation de données mécanistes pour proposer un mode de tumorigénèse autre que la génotoxicité afin de dissiper les préoccupations soulevées par les résultats de génotoxicité est une option que les sociétés souhaiteraient peut-être utiliser.

Certains résultats montrent l'existence d'effets sur le système immunitaire. Dans de multiples études, les chercheurs ont observé une baisse du poids absolu et du poids ajusté du thymus et de la rate. Une baisse du nombre de leucocytes a été observée régulièrement chez le chien. Dans l'étude à court terme sur le chien, les résultats comprenaient une hypocellularité diffuse dans la moelle osseuse et une déplétion des cellules lymphoïdes au niveau du thymus, de la rate et des ganglions mésentériques. L'involution du thymus et l'appauvrissement en cellules lymphoïdes dans cet organe ont été observés dans les études à court terme sur la souris et sur le rat. De plus, dans l'étude sur la reproduction portant sur deux générations, des rats juvéniles ont paru davantage susceptibles à ces effets. Il faut procéder à des essais complémentaires afin d'estimer le fonctionnement du système immunitaire d'adultes et de jeunes sujets exposés pendant leur développement. Pour régler cette question, il faut procéder à une étude sur l'immunotoxicité du produit sur le plan du développement.

La société a demandé l'homologation de la MAQT clothianidine fabriquée en Allemagne en plus du processus Sumitake. L'analyse des lots a montré que chaque procédé a produit, dans le cadre d'une production de lots à l'échelle pilote, des profils d'impuretés différents. Il existe des études toxicologiques pour trois lots du produit obtenu à partir d'un seul des trois procédés (à l'échelle pilote) de fabrication (le procédé Sumitake). Des études à long terme n'ont été réalisées qu'avec un lot du produit seulement et des études subchroniques et à court terme réalisées avec d'autres lots ont fait ressortir des valeurs de référence toxicologiques différentes. Le manque d'uniformité des données toxicologiques peut être le résultat de différences des contaminants dans la MAQT issue du procédé Sumitake. La nouvelle source allemande de MAQT contient moins de contaminants, à une concentration moins élevée, que la MAQT issue du procédé Sumitake et présente donc possiblement un meilleur profil toxicologique. Bien que la nouvelle méthode de fabrication ait réduit la présence d'impuretés, le profil d'impuretés peut être modifié durant la production à grande échelle. Par conséquent, des études toxicologiques supplémentaires pourraient être exigées pour mieux caractériser la MAQT.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible (DJA)

La dose journalière admissible ([DJA] de 0,0327 mg/kg p.c./j) provient de l'étude sur la reproduction portant sur deux générations chez le rat. Dans cette étude, la dose sans effet nocif observé (DSENO) se chiffre à 9,8 mg/kg p.c./j chez les mâles et à 11,5 mg/kg p.c./j chez les femelles. Les critères retenus sont le ralentissement du gain de poids corporel, le retard de la maturation sexuelle (mâles) et la baisse du poids absolu du thymus chez les

petits de la F_1 (des deux sexes) ainsi qu'une augmentation du nombre de cas de mort-nés chez les sujets des deux générations aux doses de 31,2 mg/kg p.c./j chez les mâles et de 36,8 mg/kg p.c./j chez les femelles. Pour le calcul de la DJA, il faut appliquer une marge d'exposition (ME) cible de 300. Un facteur de sécurité additionnel de 3× est recommandé pour la protection des nourrissons et des enfants, compte tenu de la susceptibilité plus marquée des nouveau-nés exposés à répétition au TI-435 par la voie orale dans l'étude sur la reproduction portant sur deux générations, et pour l'étude requise sur l'immunotoxicité sur le plan du développement.

La dose journalière admissible est calculée en appliquant la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FI/FS}} = \frac{9{,}8 \text{ mg/kg p.c./j}}{300} = 0{,}0327 \text{ mg/kg p.c./j de TI-435.}$$

3.3 Dose aiguë de référence (DARf)

La dose aiguë de référence (DARf) applicable aux femmes de 13 ans et plus est 0,25 mg/kg p.c. La valeur de référence pour la toxicité aiguë par la voie alimentaire pour les femmes de ce groupe d'âge est fondée sur l'observation, lors d'une étude toxicologique au stade de développement chez le lapin, d'une fréquence plus élevée de portées où des sujets ont un poumon auquel il manque un lobe. L'ARLA estime que cette valeur de référence est appropriée à cette sous-population parce que les effets observés sur le développement peuvent être obtenus avec l'administration d'une seule dose. De plus, la voie orale est la voie d'administration, ce qui est approprié lorsqu'on s'intéresse au régime alimentaire. Avec une DSENO de 25 mg/kg p.c./j et une dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 75 mg/kg p.c./j, l'ARLA considère que l'étalement de la plage de doses est restreint. Par conséquent, elle ne considère pas que la valeur de référence de toxicité est exagérément prudente. À la même dose, d'autres effets ont été observés. On pense aux mises bas avant terme, au poids inférieur des utérus gravides et à une proportion plus élevée par fœtus de cas d'ossification moins prononcée des corps sternaux. On ne considère pas que ce sont là des effets associés à une dose unique.

Pour la population en général, la DARf est de 0,25 mg/kg p.c. La valeur de référence repose sur une étude pharmacologique et de neurotoxicité combinée chez des souris CD-1 à qui les chercheurs ont administré par gavage une seule dose de TI-435. La DSENO de cette étude est de 25 mg/kg p.c. et repose sur une perte d'activité motrice spontanée, des tremblements, des inspirations profondes, une perte de réactions, un toilettage moins intense, une perte de tonus musculaire, une position en décubitus ventral, une démarche chancelante, une dilatation pupillaire (mydriase) et une hypothermie à une DMENO de 50 mg/kg p.c. Une ME cible de 100 est requise pour le calcul de la DARf.

La dose aiguë de référence est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FI/FS}} = \frac{\text{25 mg/kg p.c./j}}{100} = \text{0,25 mg/kg p.c. de TI-435.}$$

3.4 Valeur de référence toxicologique pour l'évaluation des risques professionnels et occasionnels (NAEO/ME) (OCDE 2.3.4)

Il existe des possibilités d'exposition à moyen terme des travailleurs dans les installations de traitement des semences qui exécutent diverses tâches pendant une période de trois à cinq mois par année. L'exposition cutanée et l'inhalation sont les principales voies d'exposition. Le traitement sur place des semences par les producteurs agricoles ou les spécialistes de l'application des pesticides n'étant pas proposé dans cette demande d'homologation, il n'est pas évalué ici.

Il existe également des possibilités d'exposition à court terme des travailleurs pendant le semis tôt au printemps de graines traitées, pendant une durée d'une à trois semaines par année. La voie cutanée est la principale voie d'exposition.

Pour l'évaluation des risques autres que de cancer, l'ARLA estime approprié qu'une DSENO de 9,8 mg/kg p.c./j soit appliquée à l'évaluation des risques professionnels associés à des durées d'exposition correspondant au court et au moyen terme. Elle s'est basée sur la nature des résultats de l'étude sur la toxicité sur le plan de la reproduction chez le rat et de l'immunotoxicité observée partout dans la base de données. Dans l'étude menée sur le rat, les chercheurs ont observé chez les petits un nombre supérieur de mort-nés, un retard de la maturation sexuelle, une baisse du poids du thymus et un ralentissement du gain de poids corporel à une DMENO de 31,2/36,8 mg/kg p.c./j (mâles et femelles, respectivement), dans cette étude. Une étude sur l'immunotoxicité sur le plan du développement est requise à cause de signes d'une plus grande susceptibilité des jeunes (perte du poids du thymus chez les petits à cette DMENO) et compte tenu d'effets semblables observés partout dans la base de données toxicologiques du TI-435. La ME cible est de 300. Un facteur de sécurité additionnel de 3× est recommandé pour la protection des nourrissons et des enfants, compte tenu de la susceptibilité plus marquée des nouveau-nés exposés à répétition au TI-435 par la voie orale dans l'étude sur la reproduction portant sur deux générations, et pour l'étude requise sur l'immunotoxicité sur le plan du développement.

On a jugé approprié de faire en sorte que l'évaluation des risques professionnels s'applique aussi aux travailleurs susceptibles d'être exposés à l'occasion à des doses élevées. La valeur de référence appropriée à ce type d'exposition est la DSENO qui a servi au calcul de la DARf par le régime alimentaire (c.-à-d. la DSENO de 25 mg/kg p.c. dans l'étude sur la neurotoxicité aiguë chez la souris et dans celle sur la toxicité pour le lapin sur le plan du développement). La ME cible pour cette valeur de référence est de 100.

Quant à l'évaluation des risques de cancer, compte tenu de l'incertitude relative au mode d'action à l'origine de la réponse tumorale observée, l'ARLA juge approprié l'emploi d'une approche quantitative à l'évaluation des risques de cancer. L'excès de risque unitaire (ERU) que présente le TI-435 correspond à la limite supérieure de confiance de 95 % sur la pente de la courbe dose-réponse, vers l'origine, soit du côté des faibles doses. Il a été calculé à partir des résultats des bioessais effectués dans le cadre de l'étude sur l'oncogénécité chez le rat, après suppression des résultats concernant les sujets exposés à la dose élevée, à cause de la trop forte toxicité du produit à cette concentration. Ce risque unitaire de $2{,}33 \times 10^{-3}$ $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$ a servi à l'évaluation des risques de cancer encourus par les travailleurs qui traitent commercialement des semences (canola, maïs) et manipulent le Poncho 600 ainsi que par les travailleurs qui sèment des semences traitées.

3.5 Incidences sur la santé humaine ou animale de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés (OCDE 2.3.6)

Les renseignements présentés dans cette section sont résumés dans les tableaux 1 à 10 de l'annexe II.

3.5.1 Spécialistes des applications

Absorption cutanée
Faute d'une étude sur l'absorption cutanée *in vivo* de la clothianidine, une valeur par défaut de 50 % d'absorption cutanée a été retenue pour l'évaluation d'une dose systémique correspondant à l'exposition cutanée. Ce choix repose sur les renseignements disponibles sur les caractéristiques physico-chimiques de la matière active et sur une comparaison de la toxicité par voie orale et par voie cutanée. La clothianidine a un très faible log K_{oe} (0,7 à 25 °C) et une solubilité élevée dans l'eau (2 327 mg m.a./L). Cela laisse présager un faible potentiel de pénétration de la couche cornée de l'épiderme, lipidique et la plus extérieure. Sa solubilité élevée dans l'eau signifie que toute quantité absorbée serait fortement sujette à se dissoudre dans les tissus vivants de l'épiderme, davantage constitué d'eau, pour ensuite passer dans le derme d'où l'absorption dans le sang serait facilement réalisée. On ne s'attend pas à ce qu'il y ait beaucoup de résidus fixés dans la peau. L'EPA a estimé à 23 % l'absorption cutanée apparente en s'appuyant sur une comparaison des DSENO des études sur la toxicité orale et sur la toxicité cutanée par doses répétées. Un examen préliminaire d'une étude *in vivo* récemment présentée sur l'absorption cutanée chez le singe laisse présager que l'absorption cutanée est nettement inférieure à 50 % (environ 1 %).

Description des utilisations / scénarios d'exposition
La demande d'homologation concerne une nouvelle PC, le Poncho 600, qui sert au traitement commercial des semences de canola et de maïs. Il s'agit d'une pâte fluide comportant une garantie de 48 % de clothianidine (600 g/L). Aucun traitement sur place des semences par des producteurs agricoles ou des spécialistes de l'application de pesticides n'est proposé. Le produit se présente en bidons d'HDPE d'une contenance de 3,79 ou de 10 L, ou encore en fûts de 100 L. Il n'est pas nécessaire de diluer cette

préparation. Étant donné qu'elle ne contient pas de colorant des semences, il faut donc en ajouter au moment de leur traitement. La dose proposée pour le canola est de 250 ou de 666 mL PC/100 kg semences (150 ou 400 g m.a./100 kg semences), et de 33,3 ou de 166,7 mL PC/80 000 grains (0,25 ou 1,25 mg m.a./grain) pour le maïs. Le projet d'étiquette stipule que les manutentionnaires du produit doivent porter une chemise à manches longues et un pantalon long, des gants étanches à l'eau, des chaussures et des bas.

Il existe essentiellement deux types de dispositifs de traitement qui sont d'usage courant : à bouillie et à brouillard. Dans les deux cas, il y a une cuve de mélange pour la préparation du produit dilué, une cuve de « pompage », placée entre la cuve de mélange et la machine de traitement des semences, une zone de traitement des semences, qui peut être ouverte ou fermée, et un dispositif de mesure des semences. La trémie, équipée d'une « pesée à bascule », est ajustée de manière à verser une quantité prédéterminée de semences dans la zone de traitement. La principale différence entre les deux types de dispositif tient à la façon que le pesticide est appliqué aux semences dans la zone de traitement.

Dans le dispositif à bouillie, un volume prédéterminé de la solution pesticide est appliqué à la semence au moment où celle-ci tombe de la trémie. La solution est mesurée par la pesée à bascule qui sert à mesurer les semences. Avec l'équipement de brumisation, il s'agit du même procédé, sauf que la solution de traitement est versée sur un disque en rotation et projetée sur les semences à mesure qu'elles passent devant le bord du disque. Les semences traitées sont entraînées jusque dans la zone de mélange, qui peut être fermée ou qui peut être munie d'un couvercle transparent qu'on peut ouvrir. De là, elles passent dans une trémie de stockage. Elles sont prêtes à être ensachées. Ordinairement, elles sont ensachées automatiquement jusqu'à un poids déterminé. Ensuite, l'ensacheur replie le haut des sacs, y appose les certificats de qualité des semences et les étiquettes de traitement puis coud le rebord des sacs sur une couseuse automatique. Enfin, les sacs sont transportés sur un convoyeur jusque dans l'aire de stockage sur palettes, en vue de leur expédition.

Les activités des travailleurs et leur nombre varient d'une usine à l'autre, selon l'importance des installations et le degré d'automatisation. Ordinairement, une personne prépare la bouillie de traitement (mélange, chargement); cela comprend le déversement à l'air libre du produit dans la cuve de prémélange, dans le cas des plus petits contenants, ou le déversement par un système fermé dans celui des contenants en vrac. Un autre travailleur (souvent le préposé au mélange et au chargement) surveille le déroulement des opérations dans la zone de traitement des semences (traitement, enduction). Un ou plusieurs travailleurs sont préposés à l'ensachage des semences traitées, à l'opération de la couseuse, à l'étiquetage et à l'entreposage des sacs. La plupart de ces personnes travaillent par postes de huit heures et ils peuvent être appelés à travailler aux différents postes.

La capacité de traitement varie (de 20 000 à 100 000 kg de semences par jour) en fonction de l'importance des installations, du type de matériel de traitement des semences et aussi du type de semences traitées. On considère que la capacité moyenne pour le canola et le maïs est de 40 000 et de 60 000 kg de semences traitées par poste de huit heures, respectivement. Dans le cas du canola, un travailleur pourrait manutentionner jusqu'à 160 kg m.a. par jour, à la dose maximale de 400 g m. a./100 kg de semences. Dans le cas du maïs, il pourrait en manutentionner jusqu'à 246 kg m. a. par jour, à la dose maximale de 410 g/m. a./100 kg de semences (en prenant la dose maximale de 1,25 mg m.a./grain et une densité moyenne des grains de 3 270 grains/kg).

On peut traiter le canola entre octobre et mai, la période la plus active s'étendant de décembre à avril. On peut traiter le maïs entre la fin août et la fin mai. Il existe donc des possibilités d'exposition d'une durée intermédiaire.

Il se produit une exposition des agriculteurs après le traitement des semences au moment du semis, tôt au printemps, qui dure une ou deux semaines. Dans le cas du canola, à une densité typique de semis de 6 kg/ha, un producteur agricole pourrait mettre en production une superficie d'environ 100 ha de canola par jour et manutentionner ainsi 600 kg de semences traitées. Par conséquent, à la dose maximale de 400 g m.a./100 kg semences, il pourrait manutentionner 2,4 kg m.a. par jour. Dans le cas du maïs, à une densité typique de semis de 11 à 22 kg/ha, un producteur agricole pourrait mettre en production une superficie d'environ 30 à 60 ha de maïs par jour et manutentionner ainsi 660 à 1 320 kg de semences traitées. Par conséquent, à la dose maximale de 410 g m.a./100 kg semences, il pourrait manutentionner 2,7 à 5,4 kg m.a. par jour.

Évaluation de l'exposition des manutentionnaires

L'évaluation de l'exposition des travailleurs dans les installations commerciales de traitement des semences repose sur deux études de remplacement sur l'exposition par dosimétrie passive où étaient mesurées l'exposition cutanée et l'exposition par inhalation potentielles de personnes pendant le traitement de semences dans des installations commerciales :

i) Exposition à l'isophenphos de préposés au traitement des semences pendant l'application d'un produit d'enduction des semences de canola contenant de l'Oftanol;
ii) Exposition au triademinol de préposés pendant le traitement de semences avec le Baytan 312 FS.

L'ARLA juge que ces deux études s'appliquent à la demande d'homologation, les installations et les activités représentatives décrites étant similaires. La quantité de matière active manutentionnée par jour dans le cadre de ces deux études était très inférieure à la quantité de clothianidine qui serait manutentionnée avec l'utilisation proposée.

i) **Sommaire de l'étude de remplacement portant sur l'Oftanol**

Cette étude avait pour objectif de chiffrer l'exposition cutanée et par inhalation de travailleurs pendant le traitement commercial de semences de canola à l'Oftanol (contenant de l'isophenphos) et au Benlate T. Les relevés concernaient l'isophenphos seulement. Cette étude a été réalisée à Niksu (Alberta) au Canada entre le 17 et le 19 janvier 1989.

Des lectures ont été effectuées sur quatre travailleurs à trois occasions pour un total de douze lectures. Chacun des travailleurs exécutait une tâche distincte, soit le mélange et le chargement, l'enduction et l'ensachage. L'étude comprenait également la supervision, effectuée par un contremaître. Le préposé au mélange et au chargement préparait le mélange en ajoutant le produit, le colorant et l'eau dans la cuve de mélange. Le préposé à l'enduction opérait la machine de mélange à l'air libre, ce qui comprenait comme tâches l'ajout de poudre de diatomées aux semences et le raclage périodique de l'intérieur du mélangeur. L'ensacheur fixait un sac à la trémie et déclenchait le remplissage du sac. À l'occasion, il ajoutait quelques grammes de semences. Il transportait le sac jusqu'au poste de fermeture des sacs, cousait le sac et l'empilait sur une palette. Le contremaître de quart supervisait les opérations et prêtait main forte aux autres travailleurs. Tous portaient une chemise à manches longues, un pantalon long, un survêtement, des gants à l'épreuve des produits chimiques et un appareil respiratoire. La quantité maximale de matière active manutentionnée par lecture s'élevait à 92 kg. La durée moyenne de chaque lecture était de 7,4 h. La principale limite de cette étude est que seulement quatre travailleurs en un seul endroit ont fait l'objet de ces mesures. Or, cela limite la possibilité de déterminer la variabilité attribuable à des facteurs tels que l'importance des installations, leur conception, l'exploitation et les habitudes de travail.

L'exposition cutanée a été évaluée par dosimétrie passive. Le dépôt était mesuré au moyen de pièces attachées aux vêtements et au survêtement de chacun des travailleurs. Le dépôt sur les mains était mesuré par lavage des mains à l'éthanol. L'exposition par la peau couverte était calculée par extrapolation des résultats obtenus avec les pièces jusqu'à une superficie de zones corporelles uniformisée, et par addition des extrapolations de toutes les parties du corps, en incluant les résidus recueillis par le lavage des mains. L'exposition de la peau non couverte (cou et tête) a été évaluée au moyen de pièces placées à l'extérieur des vêtements (pièces sur une casquette, sur la poitrine et sur le dos) et par extrapolation jusqu'à une superficie uniformisée de zones corporelles. L'exposition par inhalation a été mesurée par des pompes d'échantillonnage individuelles faisant passer l'air sur des filtres. L'exposition cutanée totale (pièces et mains) a été additionnée aux résultats de l'exposition par inhalation en fonction de chacun des travailleurs et le total a été normalisé par kg de m. a. manutentionnée. Donc, l'évaluation de l'exposition est réalisée en fonction de travailleurs portant une seule couche de vêtements et des gants.

L'exposition unitaire, totale, moyenne a été la plus élevée dans le cas du préposé au mélange et au chargement. Ce sont ensuite, dans l'ordre, le contremaître de quart, le préposé à l'enduction et l'ensacheur. Dans le cas du préposé au mélange et au chargement ainsi que dans celui du préposé à l'enduction, la plus grande partie de l'exposition cutanée se fait par la partie exposée du corps (la tête et le cou). Dans celui de l'ensacheur et du contremaître, c'est surtout par la peau couverte. La contribution moyenne de l'exposition par les mains est de 15 % ou moins de l'exposition cutanée totale. L'exposition par inhalation compte pour moins de 3 % dans tous les cas.

Pour évaluer l'exposition avec le port d'un survêtement de coton, un facteur de protection de 75 % a été appliqué aux résultats sur le dépôt cutané, à l'exclusion de la région du cou, de la tête et des mains. Pour évaluer l'exposition avec le port d'un appareil respiratoire, un facteur de protection de 90 % a été appliqué aux résultats de l'exposition par inhalation (annexe II, tableau 1).

ii) **Sommaire de l'étude de remplacement portant sur le Baytan 312 FS**

Cette étude devait quantifier l'exposition cutanée et par inhalation de travailleurs pendant le traitement commercial de grains de blé avec le Baytan 312 FS (qui contient du triademinol). Des lectures ont été effectuées sur des travailleurs de trois installations canadiennes de traitement commercial des semences par périodes de lecture d'une demi-journée. Tous les travailleurs portaient une chemise à manches longues, un pantalon, un survêtement et des gants résistant aux produits chimiques. Les principales limites de cette étude sont le faible nombre de lectures (4 à 12) et le fait qu'un petit nombre de travailleurs aient été suivis pendant une demi-journée à chaque lecture.

Aux grandes installations (300 boisseaux/h), cinq travailleurs ont été suivis par périodes répétées d'une demi-journée pendant deux jours. L'un d'eux était suivi alors que les semences traitées provenant de la trémie d'entreposage arrivaient dans la zone d'ensachage. La désignation de ce poste est préposé au traitement/ensacheur, mais la fonction principale est l'opération de l'ensacheuse. Trois travailleurs, les empileurs/étiqueteurs, étaient suivis pendant que les sacs étaient empilés et étiquetés. Deux d'entre eux cueillaient les sacs du convoyeur et les empilaient sur des palettes. L'autre brochait les étiquettes sur les sacs empilés. Il se faisait une rotation régulière entre ces trois travailleurs. Le cinquième travailleur conduisait un chariot élévateur à fourches. La quantité moyenne de matière active manutentionnée par jour était de 28 kg dans le cas de l'ensacheur, de 13 kg par chacun des préposés à l'empilage et à l'étiquetage et de 36 kg par le conducteur de chariot élévateur à fourches. L'ARLA a calculé l'exposition unitaire (μg m.a./kg m.a. manutentionnée) en prenant comme hypothèse que la quantité manutentionnée au moment de l'empilage et de l'étiquetage était répartie également entre les trois préposés.

Aux installations d'importance moyenne (200 boisseaux/h), quatre travailleurs ont été suivis par périodes répétées d'une demi-journée pendant trois jours. L'un d'eux, c-à-d. l'ensacheur, était suivi alors que les semences traitées provenant de la trémie d'entreposage arrivaient dans l'ensacheuse, où il ajustait à la main un sac sous la goulotte de l'ensacheuse. Un autre travailleur, l'étiqueteur et l'opérateur de la couseuse, était suivi alors qu'il plaçait une étiquette sur les sacs et qu'il les plaçait sur la couseuse. Deux autres travailleurs étaient suivis alors qu'ils empilaient les sacs cousus sur des palettes. La quantité moyenne de matière active manutentionnée par jour était d'environ 20 kg dans le cas de l'ensacheur et de l'étiqueteur et opérateur de la couseuse et de 10 kg dans celui des préposés à l'empilage. L'ARLA a calculé l'exposition unitaire (μg m. a./kg m.a. manutentionnée) des préposés à l'empilage en prenant comme hypothèse que la quantité manutentionnée au moment de l'empilage et de l'étiquetage était répartie également entre les deux.

Aux petites installations (25 - 40 boisseaux/h), un travailleur a été suivi par périodes répétées d'une demi-journée pendant trois jours. Ce travailleur, le préposé au traitement, exécutait toutes les tâches de traitement des semences, d'ensachage (il ajustait à la main un sac sous la goulotte de l'ensacheuse et rajoutait les quantités manquantes au besoin), d'étiquetage, d'opération de la couseuse et d'empilage des sacs (préposé au traitement). Il manutentionnait en moyenne 1,9 kg de m.a. par jour.

Dans chacune des installations, un travailleur de plus, soit le préposé au mélange/étalonneur, était suivi en une occasion au cours du mélange de la bouillie servant au traitement et à l'occasion de l'étalonnage périodique du matériel de traitement des semences. Un autre était suivi au moment du désassemblage du matériel de mélange et de chargement. On ne considère pas que cette activité était représentative des tâches dans ces installations de traitement des semences, et il n'en sera plus question.

L'exposition cutanée a été évaluée par dosimétrie passive. Le dépôt était mesuré au moyen de pièces attachées aux vêtements et au survêtement de chacun des travailleurs. Le dépôt sur les mains était mesuré par le lavage des mains à l'éthanol. L'exposition par la peau couverte était calculée par extrapolation des résultats obtenus avec les pièces jusqu'à une superficie de zones corporelles uniformisée et par addition des extrapolations de toutes les parties du corps, en incluant les résidus recueillis par le lavage des mains. L'exposition de la peau non couverte (cou et tête) a été évaluée au moyen de pièces placées à l'extérieur des vêtements (pièces sur une casquette, sur la poitrine et sur le dos) et par extrapolation jusqu'à une superficie uniformisée de zones corporelles. L'exposition par inhalation a été mesurée par des pompes d'échantillonnage individuelles faisant passer l'air sur des filtres. L'exposition cutanée totale (pièces et mains) a été additionnée aux résultats de l'exposition par inhalation en fonction de chacun des travailleurs et le total a été normalisé par kg de m.a.

manutentionnée. L'évaluation de l'exposition est réalisée en fonction de travailleurs portant une seule couche de vêtements et des gants.

Dans les grandes installations, l'exposition unitaire, totale, moyenne a été la plus élevée dans le cas du préposé au mélange et à l'étalonnage, et dans celui du préposé au traitement et à l'ensachage. L'exposition des préposés à l'empilage et à l'étiquetage et celle du conducteur de chariot élévateur à fourches étaient la moitié moins et vingt fois moins que celle du préposé au mélange et à l'étalonnage, respectivement. Peu importe les tâches, la plus grande partie de l'exposition cutanée se fait par la partie non exposée du corps. La contribution de l'exposition par les mains est d'au plus 25 % de l'exposition cutanée totale et l'exposition par inhalation compte pour moins de 7 % dans tous les cas.

Dans les installations de taille moyenne, l'exposition unitaire, totale, moyenne a été la plus élevée dans le cas du préposé au mélange et à l'étalonnage, beaucoup plus que dans celui de l'ensacheur, de l'étiqueteur et opérateur de la couseuse et du préposé à l'empilage, dont l'exposition était comparable entre eux. La plus grande partie de l'exposition cutanée se fait par la partie non exposée du corps. La contribution de l'exposition par les mains est d'au plus 24 % de l'exposition cutanée totale. Dans ces installations, l'exposition par inhalation de l'ensacheur et de l'étiqueteur et opérateur de la couseuse compte pour une partie importante de l'exposition unitaire totale, soit pour 40 % et 52 %, respectivement.

Dans les petites installations, l'exposition unitaire totale moyenne a été la plus élevée dans le cas du travailleur qui exécutait toutes les tâches, notamment le traitement des semences, l'ensachage, l'opération de la couseuse et l'empilage. L'exposition de ce travailleur était également plus élevée que l'exposition unitaire totale moyenne du préposé au mélange et à l'étalonnage. La plus grande partie du dépôt cutané se fait par la partie non exposée du corps. La contribution de l'exposition par les mains est de moins de 8 % de l'exposition cutanée totale. L'exposition par inhalation compte pour 19 % de l'exposition unitaire, totale. Dans le cas du préposé au mélange et à l'étalonnage, la contribution de l'exposition par les mains est de moins de 15 % de l'exposition cutanée totale et celle de l'exposition par inhalation de seulement 0,4 %. Le tableau 2 de l'annexe II donne ces résultats.

Au bilan, ce sont les préposés au mélange et à l'étalonnage qui subissent les plus fortes expositions. On pense particulièrement à une personne dans les installations moyennes chez qui il se produisait un dépôt important sur la jambe droite. La deuxième plus forte exposition a été observée dans les petites installations sur la personne qui effectuait toutes les tâches (3 fois plus que l'exposition qui suit, soit celle du préposé au traitement/ensacheur dans les grandes installations). L'exposition par inhalation des ensacheurs, des étiqueteurs, des opérateurs de la couseuse et des empileurs était assez élevée dans les installations de petite et

moyenne importance. Elle correspondait en moyenne à 20 % de l'exposition totale.

Pour évaluer l'exposition avec le port d'un survêtement de coton, un facteur de protection de 75 % a été appliqué aux résultats sur le dépôt cutané, à l'exclusion de la région du cou, de la tête et des mains. Pour évaluer l'exposition avec le port d'un appareil respiratoire, un facteur de protection de 90 % a été appliqué aux résultats de l'exposition par inhalation.

Évaluation des risques pour les préposés au traitement des semences

Au bilan, les deux études de remplacement ont montré que, dans toutes les installations, la plus forte exposition unitaire (μg m.a./kg m.a. manutentionnée) est observée chez le préposé à la préparation de la bouillie dans un système à l'air libre. La majeure partie du dépôt est sous forme de dépôt cutané, l'inhalation comptant pour < 1 %. La deuxième exposition unitaire la plus élevée est observée chez le préposé dans de petites installations qui exécutait toutes les tâches, notamment le traitement des semences, l'ensachage, l'étiquetage, l'opération de la couseuse et l'empilage. La majeure partie du dépôt est sous forme de dépôt cutané, mais l'inhalation compte pour beaucoup (25 %). L'exposition unitaire des préposés à l'ensachage, à l'étiquetage, à la fermeture des sacs ou à leur empilage, est comparable. Le dépôt se répartit également entre le dépôt cutané et le dépôt par inhalation.

Les études n'ont pas donné d'évaluation de l'exposition quotidienne d'une personne qui pourrait effectuer les tâches de mélange, de chargement et d'étalonnage et celle du traitement des semences. Elles n'ont pas donné d'évaluation de l'exposition d'une personne qui pourrait effectuer les tâches de mélange, de chargement et d'étalonnage dans un système clos. Elles n'ont pas fourni, non plus, d'évaluation de l'exposition d'une personne qui s'occuperait du nettoyage ou des réparations.

L'appréciation de l'exposition et des risques a donc été déterminée pour une personne travaillant dans des installations typiques et pratiquant les activités combinées de mélange, de chargement, d'étalonnage et d'enduction des semences pendant une durée intermédiaire d'exposition. Les différentes expositions unitaires correspondant à toutes les lectures répétées d'exposition associée au mélange et au chargement, obtenues dans le cadre des études sur l'Oftanol et le Baytan 312 FS, ont été combinées en une exposition unitaire uniformisée (moyenne arithmétique) qui s'est ajoutée à l'exposition unitaire (moyenne arithmétique) applicable à la personne qui applique le traitement, provenant de l'étude sur l'Oftanol. À cause des écarts marqués entre les évaluations de l'exposition associée au mélange, au chargement et à l'étalonnage, on a aussi procédé à une évaluation des risques de toxicité aiguë en utilisant le 90^{e} percentile des lectures répétées concernant le mélange, le chargement et l'étalonnage.

L'appréciation de l'exposition et des risques a aussi été déterminée pour une personne travaillant dans de petites installations et effectuant toutes les tâches (mélange, chargement, étalonnage, traitement des semences, ensachage, étiquetage et empilage)

pour une durée intermédiaire d'exposition. Les expositions unitaires (moyenne arithmétique) pour les petites installations ont été ajoutées aux évaluations de l'exposition associée au mélange, au chargement et à l'étalonnage (moyenne arithmétique). À cause des écarts marqués entre les évaluations de l'exposition associée au mélange, au chargement ainsi qu'à l'étalonnage, et celles du travailleur suivi dans les petites installations, on a aussi procédé à une évaluation des risques de toxicité aiguë en utilisant le 90^{e} percentile des lectures répétées concernant le responsable du traitement dans les petites installations.

L'appréciation de l'exposition et des risques a aussi été déterminée pour une personne travaillant dans les installations de moyenne et grande taille, qui effectue une combinaison de tâches (ensachage, étiquetage, opération de la couseuse et empilage) pour une durée intermédiaire d'exposition. Les expositions unitaires (moyenne arithmétique) de toutes les études et correspondant aux tâches d'ensachage, d'étiquetage, d'opération de la couseuse ou d'empilage ont été combinées en une exposition unitaire uniformisée (moyenne arithmétique).

Du fait que l'exposition par la voie cutanée est élevée et que de nombreuses tâches comportent une exposition élevée par inhalation, le port d'un survêtement et d'un appareil respiratoire est recommandé. Les expositions unitaires (moyenne arithmétique) ont été corrigées en appliquant un facteur de protection de 75 % pour un survêtement en coton et de 90 % pour un appareil respiratoire. Les expositions unitaires cutanées (moyenne arithmétique) ont été corrigées en prenant comme valeur par défaut un facteur d'absorption cutanée de 50 % ou de 1 %.

L'exposition systémique totale a été calculée à partir de l'équation suivante. L'exposition unitaire totale et l'exposition systémique totale des préposés au traitement des semences sont présentées au tableau 3 de l'annexe II.

$$\textit{Exposition systémique totale (mg/kg p.c./j)} = \frac{\textit{exposition unitaire totale} \times \textit{dose} \times \textit{kg semences traitées} \times \textit{1 000 µg/mg}}{\textit{p.c.}}$$

où :

exposition unitaire totale	= exp. unitaire cutanée + inhalation absorbé (µg m.a./kg m.a. manutentionnée)
dose pour le canola	= 400 g m.a./100 kg semences
dose pour le maïs	= 410 g m.a./100 kg semences
kg semences canola ordinairement traitées par jour	= 40 000 kg
kg semences maïs ordinairement traitées par jour	= 60 000 kg
kg semences traitées par jour (petites install.)	= 20 000 kg
p.c.	= 70 kg

Pour l'évaluation des risques autres que de cancer, la ME correspondant à l'exposition aiguë et à l'exposition à moyen terme a été fixée à une valeur cible de 300 (annexe II, tableau 4).

Compte tenu d'un facteur d'absorption cutanée par défaut de 50 %, la ME pour l'exposition à moyen terme serait inacceptable dans le cas de tous les travailleurs traitant les semences dans les installations typiques et de petite taille. La ME pour l'exposition aiguë serait également inacceptable dans le cas des personnes les plus exposées dans les installations typiques et de petite taille.

Cependant, en prenant un facteur d'absorption cutanée de 1 %, la ME pour l'exposition à moyen terme et pour l'exposition aiguë devient acceptable dans le cas de tous les travailleurs traitant les semences dans les installations typiques. Quant aux petites installations, la ME pour l'exposition aiguë est acceptable et la ME pour l'exposition à moyen terme s'approche de la ME cible de 300.

Quant à l'évaluation des risques de cancer, la dose journalière moyenne pour la durée de la vie (DJMDV) a été déterminée en appliquant un facteur d'absorption cutanée de 50 % ou de 1 %, selon l'équation suivante (annexe II, tableau 5).

DJMDV = ***exposition systémique (mg/kg p.c./j) × fréquence traitement de semences par année × nombre d'années de travail/durée de vie***

où :

fréquence jours traitement semences (canola ou maïs) par an	= 90/365 jours
nombre d'années de travail	= 40 ans
durée de vie	= 75 ans

Le degré de risque de cancer a été déterminé au moyen de l'équation suivante (résultats au tableau 6 de l'annexe II).

Degré de risque = DJMDV × ERU (excès de risque unitaire),

où :
ERU = $2{,}33 \times 10^{-3}$ $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$

En prenant un facteur d'absorption cutanée de 50 %, le degré de risque pour les travailleurs traitant des semences de canola ou de maïs est de 20 à 250× plus élevé que le degré cible de 1×10^{-6}. En prenant un facteur d'absorption cutanée de 1 %, le degré de risque pour les travailleurs devient acceptable pourvu que des mesures soient prises pour atténuer le potentiel d'exposition (p. ex., systèmes fermés de mélange et de chargement, un programme de bonne gestion du produit) et que l'efficacité de ces mesures soit établie (c.-à-d. par une étude sur l'exposition au produit lui-même).

3.5.2 Exposition occasionnelle

On estime que le potentiel d'exposition occasionnelle est très faible et que cette exposition est très inférieure à l'exposition professionnelle.

3.5.3 Exposition après l'application du produit

Il existe un potentiel d'exposition à court terme des producteurs agricoles qui sèment des semences traitées de canola ou de maïs tôt au printemps, pendant une ou deux semaines. Les évaluations de l'exposition de ces personnes sont fondées sur des études sur la mesure, par dosimétrie passive, de l'exposition potentielle cutanée et par inhalation lors du semis du canola traité à l'Oftanol (*Exposition à l'isophenphos de travailleurs pendant le semis de canola traité à l'Oftanol*).

Sommaire de l'étude de remplacement sur le semis
L'objet de cette étude est de quantifier l'exposition cutanée et par inhalation de travailleurs lors du semis de canola traité à l'Oftanol. Dans cette étude, les chercheurs ont suivi quatre producteurs agricoles, qui ont servi de sujets à trois ou quatre reprises chacun, pour un total de treize lectures répétées, lors du chargement et du semis de canola traité avec un mélange contenant de l'Oftanol (isophenphos de qualité technique) et du Benlate T. La surveillance et l'analyse des échantillons concernaient l'isophenphos et son analogue oxygéné. Cette étude a été réalisée entre le 16 et le 23 mai 1989 à Domain, Manitoba (Canada). Le travail consistait à transvaser les semences traitées (sacs de 25 kg) dans les trémies à semences et à semer entre 6,7 et 9,0 kg semences/ha (6 - 8 lb/acre) au moyen de semoirs opérés par tracteur. Chaque lecture répétée durait de 1,83 à 6,24 h. Chaque travailleur manutentionnait entre 0,86 et 2,81 kg de matière active par période.

L'exposition cutanée a été évaluée par dosimétrie passive. Le dépôt cutané a été mesuré avec des pièces attachées aux vêtements intérieurs et extérieurs de chaque travailleur. Le dépôt sur les mains a été mesuré par le lavage des mains à l'éthanol. L'exposition par inhalation a été mesurée par des pompes d'échantillonnage individuelles faisant passer l'air sur des filtres.

L'exposition totale a été évaluée en fonction de travailleurs portant des vêtements appropriés pour le semis, notamment une chemise à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques pendant la manutention des semences traitées. Le total de l'exposition cutanée a été calculé par extrapolation des résultats obtenus avec chacune des pièces intérieures et avec deux pièces extérieures (haut du dos et tête) jusqu'à une superficie de zones corporelles uniformisée, et par addition des extrapolations de toutes les parties du corps, en incluant les résidus recueillis par le lavage des mains. L'exposition par inhalation a été calculée à partir de la quantité d'isophenphos trouvée sur les filtres d'échantillonnage de l'air, du débit des pompes et de la fréquence respiratoire correspondant à 29 L à la minute (0,029 m^3/min.) pour une activité modérée. Le total des expositions a été obtenu par l'addition de l'exposition cutanée totale et du dépôt par inhalation. Une correction a été apportée au total des résidus lorsque la récupération sur le terrain est de moins de 95 %, et la valeur de ½ LD a été appliquée lorsque la concentration obtenue était < LD (les valeurs < LD n'ont pas été corrigées en fonction de la récupération sur le terrain). Puisque les travailleurs n'étaient pas suivis pendant une journée complète de travail, les résultats ont été normalisés et exprimés en μg/kg m.a. manutentionnée.

L'exposition était surtout cutanée, principalement par les mains (70 %). L'exposition par inhalation comptait pour moins de 1 % de l'exposition totale. La moyenne de l'exposition unitaire totale (corps + mains + inhalation) se chiffrait à 425,28 ± 245,79 µg/kg m.a. manutentionnée, la plage des valeurs se situant entre 183,55 et 947,02 µg/kg m.a. manutentionnée.

Évaluation des risques encourus par les travailleurs qui sèment des semences traitées

Pour des durées d'exposition à court terme, les risques encourus par les travailleurs qui sèment des semences traitées ont été déterminés à partir de l'exposition unitaire (moyenne arithmétique) de l'étude de remplacement. Les expositions unitaires cutanées ont été corrigées en appliquant un facteur d'absorption par défaut de 50 % ou de 1 %.

Dans le cas du canola, à une densité de semis typique de 6 kg/ha, un producteur agricole pourrait ensemencer environ 100 ha de canola par jour. Il se trouverait à manutentionner 600 kg de semences. Par conséquent, à la dose maximale de 400 g m.a./100 kg semences, il pourrait manutentionner 2,4 kg m.a. par jour. Dans le cas du maïs, à une densité de semis typique de 11 à 22 kg/ha, il pourrait ensemencer 30 à 60 ha de canola par jour. Il se trouverait à manutentionner 660 à 1 320 kg de semences. Donc, à la dose maximale de 410 g m.a./100 kg semences, il pourrait manutentionner 2,7 à 5,4 kg m.a. par jour.

L'exposition cutanée a été calculée au moyen de l'équation suivante. Elle est donnée au tableau 7 de l'annexe II.

$$\textit{Exposition cutanée (mg/kg p.c./j)} = \frac{\textit{exposition unitaire} \times \textit{quantité manutentionnée par jour}}{\textit{p.c.}}$$

où :

kg m.a. manutentionnée par jour (canola)	= 2,4 kg
kg m.a. manutentionnée par jour (maïs)	= 5,4 kg
p.c.	= 70 kg

Quant à l'évaluation des risques autres que de cancer, les ME associées aux durées d'exposition à court terme ont été déterminées (annexe II, tableau 8). En prenant l'évaluation de l'exposition dans l'étude de remplacement, ont voit que les ME ont été atteintes dans le cas des producteurs agricoles qui sèment des semences traitées de canola ou de maïs et qui portent une chemise à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques, et en prenant pour hypothèse un facteur d'absorption cutanée par défaut de 50 %. À noter que les évaluations de l'exposition unitaire de l'étude de remplacement peuvent avoir été sous-estimées dans une mesure pouvant atteindre 100 %, en fonction de ce scénario d'exposition. Cependant, à un degré d'absorption cutanée de 1 %, les ME suffisent pour compenser les exposition potentielles, supérieures de 100×.

Quant à l'évaluation des risques de cancer, la DJMDV a été déterminée en appliquant l'équation suivante (résultats au tableau 9 de l'annexe II).

DJMDV = exposition systémique quotidienne (mg/kg p.c./j) × fréquence de semis par année × nombre d'années de travail ÷ durée de vie

où :
fréquence jours semis (canola ou maïs) par an = 10/365 jours
nombre d'années de travail = 40 ans
durée de vie = 75 ans

Le degré de risque de cancer a été déterminé au moyen de l'équation suivante (résultats au tableau 10 de l'annexe II).

Degré de risque = DJMDV × ERU (excès de risque unitaire),

où :
ERU = $2{,}33 \times 10^{-3}$ (mg/kg p.c./j)$^{-1}$

Lors de l'évaluation des risques de cancer, le degré de risque pour les travailleurs qui sèment des semences traitées se chiffre au niveau ciblé de 1×10^{-6} en prenant, par hypothèse, un facteur d'absorption cutanée par défaut de 50 %. À noter que les évaluations de l'exposition unitaire de l'étude de remplacement peuvent avoir été sous-estimées dans une mesure pouvant atteindre 100 %, en fonction de ce scénario d'exposition. Cependant, à un degré d'absorption cutanée de 1 %, les ME suffisent pour compenser les expositions potentielles, supérieures de 100×.

4.0 Résidus

4.1 Sommaire de la chimie des résidus dans les aliments

Méthodes d'analyse dans des matrices végétales
Une validation acceptable de la méthode de CL-SM/SM (méthode 00552-M001) proposée pour le contrôle du respect des limites maximales de résidus (LMR) de TI-435 sur ou dans des denrées végétales, a été déposée. Sont incluses des données de validation pour la détermination de la substance initiale, qui font appel à la détermination d'une courbe d'étalonnage au moyen d'étalons externes et l'emploi d'un étalon interne. Une VLI a été réalisée sur le grain de maïs. Le demandeur a présenté des données acceptables de radiovalidation sur la pomme, sur le fourrage vert de maïs, sur les épis de maïs débarrassés des grains et sur le grain. Une étude sur les interférences portant sur 133 composés n'a montré aucune interférence. La LQ, obtenue avec un étalon interne, est de 0,01 ppm, à l'exception de la paille de blé (0,02 ppm).

Méthodes d'analyse dans des matrices animales
Une validation acceptable de la méthode de CL-SM/SM (méthode 00624) proposée pour le contrôle du respect des LMR de TI-435 dans les denrées dérivées de ruminants, a été déposée. Des données de validation ont été fournies pour les métabolites TZG, TZU et ATMG-pyruvate, ainsi que pour le composé initial. Une VLI portant sur le foie a été complétée. Des données satisfaisantes de radiovalidation sur le lait, le muscle, les graisses et le foie a été produite. Aucune interférence n'a été signalée dans une étude sur les interférences que pouvaient exercer 163 composés. Les résultats fournis de

radiovalidation montrent que le métabolite ATMG-pyruvate n'est pas extrait de manière adéquate dans les échantillons de graisse préalablement entreposés dans un congélateur, dans le cadre de l'étude sur le métabolisme. La LQ est de 0,01 ppm pour chacune des substances à analyser dans le lait, et de 0,02 ppm pour chacune des substances à analyser dans les tissus animaux.

Nature des résidus chez les animaux

Les chercheurs ont administré, par voie orale, du [nitroimino-^{14}C] TI-435 pendant trois jours consécutifs à des poules pondeuses, à intervalles de 24 h. La dose était de 10 mg/kg p.c. Les sujets ont été sacrifiés cinq heures après l'administration de la dernière dose. Plus de 94 % de la dose administrée a été excrété en moins de 53 h suivant l'administration de la première dose. Dans aucun tissu ni organe la concentration n'a dépassé la concentration d'équidistribution de 10 µg/g. Les métabolites majeurs (> 10 % résidus radioactifs totaux [RRT]) identifiés dans les oeufs sont le TZNG et le TI-435. Les résidus prédominants dans les tissus sont le TZNG dans les graisses et le foie, l'ATG-Ac dans le muscle et les graisses, et le TZG dans le foie. Les métabolites mineurs dans les oeufs et les tissus sont le TI-435, le TZNG, l'ATMT, le MNG, le TZG, le TMT, l'ATG-pyruvate, le TZU, le MNG, le NTG, le TMG et l'urée, aucun n'atteignant 10 % du RRT. La substance initiale, la clothianidine, est le résidu préoccupant au sens du respect des limites maximales de résidus. La clothianidine, le TZNG, le TZU, le TZG et l'ATMG-pyruvate sont les résidus préoccupants à inclure dans l'évaluation des risques.

Les chercheurs ont administré à une chèvre allaitante du [nitroimino-^{14}C] TI-435 par intubation. La dose était de 9,8 mg/kg p.c./j pendant trois journées consécutives. Le sujet a été sacrifié au bout de 53 h suivant l'administration de la première dose. Le résidu radioactif total dans les tissus et les organes comestibles correspondait à environ 6,6, % de la dose administrée, et à 1,5 % dans le lait. Hormis les 70,4 % récupérés, les chercheurs ont supposé que les 30 % restants se trouvaient dans le contenu gastro-intestinal au sacrifice (53 h suivant l'administration de la première dose). Les métabolites majeurs (> 10 % RRT) identifiés sont le TI-435 et le TZU dans le muscle, le TZMU, le TZU, le TZG, l'ATMG-Pyr dans les reins, des produits d'addition du TMG dans le foie, le TI-435, le TZMU, le TZU dans les graisses, ainsi que le TI-435, le TZNG et le TZU dans le lait. Les métabolites mineurs (< 10 % du RRT) identifiés dans le muscle, les reins, les graisses et les oeufs sont le TZNG, le TZMU, le TZU, le TMG, le MG, le MNG, le NTG, le TZG, l'ATMG-Pyr, le TMHG et l'urée. La substance initiale, la clothianidine, est le résidu préoccupant au sens du respect des limites maximales de résidus. La clothianidine, le TZNG, le TZU, le TZG et l'ATG-acétate sont les résidus préoccupants à inclure dans l'évaluation des risques.

Nature des résidus dans les végétaux

Le TI-435 marqué en position nitroimino a été appliqué au maïs (1,06 mg m.a./semence) et à la betterave à sucre (190 g m.a./ha) pour le traitement des semences, au pommier par application foliaire (2 × 202 g m.a./ha), à la tomate par traitement du sol (15 mg m.a./plante) et par application foliaire (2 × 157,8 g m.a./ha). Le TI-435 marqué en position thiazolyl a été appliqué à la semence de maïs à la dose de 2,52 mg m.a./grain.

Les métabolites majeurs (> 10 % RRT) identifiés sont le TI-435 et le TZMU (pommier), le TI-435 et le MNG (tomate), le TI-435, le MG et le TMG (betterave), ainsi que le TI-435 et le MG (maïs). Cependant, le TZMU avait une valeur absolue de 0,009 ppm dans la pomme. Il n'existe pas de raison de penser que le TZMU est plus toxique que la substance initiale. Le TMG est également un métabolite trouvé chez le rat. On juge improbable qu'il puisse contribuer aux effets toxicologiques observés dans l'étude sur le rat. Des métabolites mineurs (< 10 % du RRT) ont aussi été identifiés. Ce sont le TZNG (maïs, betterave, pommier et tomate), le MG (maïs, betterave, pommier), le MNG (maïs, betterave, pommier), le NTG (maïs, betterave, pommier), le THMN-Glc (pommier), le TMG (maïs, betterave, pommier), le TZU (maïs, betterave, pommier), le TZMU (maïs, betterave) ainsi que le CTCA (maïs). Par conséquent, aux fins de l'évaluation des risques et du respect des limites maximales de résidus, seulement la substance initiale (TI-435) est considérée comme constituant le résidu préoccupant.

Cultures d'assolement en milieu clos

Les résidus radioactifs totaux (RRT) se sont accumulés à ≥0,01 ppm dans toutes les cultures de navet, de bette à cardes et de blé semées 29, 153 et 314 jours après une seule application sur le sol de TI-435 à 328 g m.a./ha (0,293 lb m.a./acre). La radioactivité était le moins intense dans les racines de navet et les grains de blé, et le plus intense dans la paille de blé. En général, plus l'attente avant le semis est longue, plus la concentration des RRT est basse. Entre 65,9 et 98,2 % des RRT ont été extraits des matrices issues des cultures d'assolement au moyen d'acétonitrile et d'eau. Pour le grain et la paille de blé, l'extraction par hyperfréquences a été appliquée afin de libérer d'autres résidus qui étaient fixés. De plus, les échantillons de grains de blé semé 314 jours après l'application ont été soumis à une hydrolyse acide dans le HCl 2N à reflux. Entre 31,0 et 86,0 % des RRT ont été retracés dans les matrices issues des cultures subséquentes d'assolement, à tous les délais de plantation . En général, la substance initiale TI-435 et les métabolites TZNG et MNG sont les résidus prédominants dans les cultures subséquentes d'assolement à tous les délais de plantation. D'autres métabolites ont été identifiés : le TZMU, le NTG, le TZU, le TMG et le MG. Les résidus qui demeurent non extractibles après une extraction et l'hydrolyse correspondent à 1,8 - 20,3 % des RRT (< 0,001 - 0,211 ppm). Les résultats présentés permettent de considérer que les méthodes d'analyse utilisées sont acceptables pour la détermination de la nature des principaux constituants retrouvés dans les cultures subséquentes d'assolement. La clothianidine est le résidu préoccupant au sens du respect des limites maximales de résidus. La clothianidine, le TZNG et le MNG sont les résidus à inclure dans l'évaluation des risques.

Accumulation dans les cultures d'assolement au champ

Des résidus de TI-435 ont été décelés dans les feuilles de plants de moutarde, les feuilles de navet ainsi que le fourrage vert et le foin de blé à tous les intervalles de plantation, sauf celui de 12 mois. La concentration maximale de résidus de TI-435 a été observée à l'intervalle de 8 mois dans les feuilles de moutarde et de navet ainsi que dans le fourrage vert de blé, et à l'intervalle d'un mois dans le foin de blé. À tous les intervalles de plantation, la concentration des résidus a été sous la LQ (< 0,01 ppm) dans les racines de navet, la paille et le grain de blé. La concentration des résidus de TZNG a été sous la LQ

(< 0,01 ppm) dans toutes les cultures subséquentes d'assolement à l'intervalle d'un mois. Par conséquent, il est recommandé d'exiger un intervalle d'un an avant la plantation des légumes-feuilles, des légumes-racines et des légumes tubéreux, ainsi qu'une restriction de 30 jours sur toute nouvelle plantation de grains céréaliers, de graminées, de cultures autres que de graminées et destinées à l'alimentation animale, de soja et de haricot sec. Les semences de canola et de maïs peuvent être semées sans délai.

Essais supervisés sur les résidus

Des essais supervisés sur les résidus ont été effectués sur du maïs et du canola, par traitement des semences. Les données sur les résidus indiquent qu'à la dose de 2,0 mg m.a./semence, le Poncho 600 laisse un résidu de clothianidine inférieur à 0,01 ppm dans le maïs grain et le maïs sucré (denrées de maïs servant directement à la consommation humaine). La concentration individuelle la plus élevée de résidus de clothianidine dans les aliments pour animaux d'élevage (fourrage de maïs tôt au stade de grain laiteux en épi, fourrage de maïs tard au stade pâteux et dans le fourrage de maïs sec) était de l'ordre de 0,037 à 0,061 ppm. Lors de 3 essais sur la baisse de concentration (Tifton, Oxford, Branchton), la concentration de résidus de clothianidine dans le fourrage de maïs tôt au stade de grain laiteux en épi (0,016 - 0,022 ppm), dans le fourrage de maïs sec (0,010 ppm) et dans le grain (< 0,010 ppm) s'est légèrement abaissée ou est demeurée constante (en 20 jours). L'utilisation pour le traitement des semences du Poncho 600 à 600 g m.a./100 kg semences (39,9 à 43,3 g m.a./ha) laisse des résidus de Poncho 600 FS sur le canola de moins de 0,01 ppm.

Stabilité à l'entreposage

Des échantillons de betterave à sucre (tubercule), de maïs (grain, fourrage, paille) et de canola (semences) dopés à la clothianidine à la concentration de 0,2 mg/kg ont été entreposés à -18 °C pour une durée de 1 mois, de 3 mois, de 6 mois, de 12 mois, de 18 mois et de 24 mois. Dans ces conditions, la concentration des résidus de TI-435 ne s'est pas abaissée de plus de 16 % en 24 mois dans les matrices évaluées. Aucune correction des concentrations de résidus n'est nécessaire pour tenir compte de la dissipation en cours d'entreposage.

Études portant sur la transformation

Après application de doses exagérées de Poncho 600 sur le maïs (10 mg m.a./semence) et le canola (2 400 mg m.a./100 g semences), aucune concentration de résidus de TI-435 dépassant la LQ (0,01 ppm) n'a été signalée dans les grains de maïs (produit agricole à l'état brut) ou les semences de canola. Comme les panicules n'étaient pas formées au moment de l'application du Poncho 600 au maïs, aucune analyse des fractions aspirées des grains n'a été réalisée. Une demande d'exemption à l'obligation de procéder à ces analyses est recevable.

Alimentation des animaux d'élevage

Les chercheurs n'on trouvé aucune concentration de résidus supérieure à la LQ (0,01 - 0,02 ppm), peu importe la substance à analyser (TI-435, TZG, TZU et ATMG-pyruvate) dans les tissus. Exception faite de la substance initiale, la clothianidine,

à la plus forte dose, aucun résidu quantifiable n'a été trouvé dans le lait. À la plus forte dose, soit 2,56 mg/kg d'aliments pour animaux, des résidus de clothianidine, entre < 0,01 ppm et 0,012 ppm, pouvaient être quantifiés dans le lait.

Évaluation du risque alimentaire

L'utilisation proposée de la clothianidine (Poncho 600) sur le maïs et le canola au Canada ne donne pas lieu à un risque par exposition alimentaire (aliments et eau) aiguë ou chronique, qui soit inacceptable, peu importe la sous-population étudiée, notamment les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées. En outre, si on tient compte du fait que l'évaluation de l'exposition par l'eau potable est conservatrice, les évaluations du risque à vie de cancer (aliments et eau) restent sous le seuil préoccupant.

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement

Consulter l'annexe V, Évaluation environnementale, pour les tableaux récapitulatifs.

5.1 Propriétés physiques et chimiques ayant trait à l'environnement

La clothianidine est très soluble dans l'eau. C'est là un des indicateurs d'un fort potentiel d'entraînement par lessivage dans l'eau. Sa pression de vapeur est de $1,3 \times 10^{-10}$ Pa à 25 °C. La constante d'Henry calculée par l'évaluateur est de $9,8 \times 10^{-16}$ atm m^3/mole. Ces résultats signifient que la clothianidine n'est pas volatile à partir de la surface de l'eau ou de sols humectés. Le log K_{oe} étant de 0,7, la clothianidine risque peu d'être bioaccumulée. À l'examen du pK_a, on peut dire que la clothianidine ne se dissociera pas en solution acide ou neutre. L'absorption maximale du rayonnement lumineux se fait à 265,5 nm en solution neutre, ce qui veut dire qu'il existe très peu de potentiel de phototransformation dans des conditions naturelles.

5.2 Transformation abiotique

La clothianidine ne s'est pas hydrolysée pendant les 30 jours qu'a duré l'étude. Par conséquent, on ne considère pas que l'hydrolyse est une voie importante de transformation dans le milieu. Les chercheurs n'ont identifié aucun produit de transformation majeur ou mineur à pH 5 et à pH 7. Les produits de transformation mineurs qui ont été identifiés à pH 9 sont le CTNU et le TZMU. Il n'est pas nécessaire de présenter des données sur la phototransformation de la clothianidine sur le sol ou dans l'eau, car il s'agit d'un traitement des semences. La clothianidine n'étant pas volatile dans les conditions observées sur le terrain, aucune donnée sur la phototransformation dans l'air n'est requise.

5.3 Transformation biotique

La clothianidine est très persistante dans le sol en conditions aérobies. Sa demi-vie du premier ordre atteint 495 à 990 jours. Les principaux produits de transformation identifiés sont le TZNG et le MNG, avec une concentration maximale de radioactivité appliquée de

10 à 11 %. La formation de CO_2 volatil a atteint un maximum de 17 % de la quantité appliquée. Le TZMU, le MNG et le NTG sont les produits de transformation mineurs qui ont été identifiés dans les sols aérobies. La biotransformation aérobie du MNG et du TZNG dans le sol signifie qu'ils sont modérément persistants, leur demi-vie étant de 87 à 115 jours dans le cas du MNG, et de 71 à 124 jours dans l'autre.

La biotransformation constituera une voie de dissipation de la clothianidine en conditions aérobies dans le milieu terrestre.

5.4 Mobilité

Les études sur l'adsorption et la désorption révèlent que la clothianidine a une mobilité allant de modérée à élevée, ce que confirme le K_d qui prend des valeurs comprises entre 0,52 et 4,14, et le K_{co}, entre 84 et 345. Avec les valeurs prises par leur K_{co}, le MNG et le TZMU sont fortement à très fortement mobiles dans le sol, le TZNG est modérément mobile et le TMG est immobile à peu mobile dans le sol. Ces résultats signifient que la substance initiale et que certains de ses produits de transformation (MNG, TZNG, TZMU) ont un potentiel élevé à modéré de lessivage, et que le TMG a un faible potentiel de lessivage. Le potentiel élevé à modéré de lessivage de la clothianidine se trouve confirmé par sa grande solubilité dans l'eau.

5.5 Dissipation et accumulation dans les conditions observées sur le terrain

Le demandeur d'homologation a présenté cinq études sur la dissipation et l'accumulation du TI-435 dans le sol, dans des conditions sur le terrain au Canada, aux États-Unis et en Allemagne. Les trois études canadiennes ont été réalisées sur des parcelles nues, situées en Ontario (écorégion 8.1, plaines à forêts mixtes) et en Saskatchewan (écorégion 9.3, prairies semi-arides du centre-ouest). Une étude réalisée aux États-Unis, sur une parcelle nue du Dakota du Nord, se trouve à avoir été réalisée dans l'écorégion 9.2, commune aux États-Unis et au Canada (prairies tempérées). Par conséquent, elle est représentative des conditions d'emploi au Canada. Les deux autres études sur le terrain réalisées aux États-Unis l'ont été sur des parcelles nues de l'Ohio (écorégion 8.2, plaines centrales des É.-U.) et du Wisconsin (écorégion 8.2, plaines centrales des É.-U.). Deux études complémentaires sur la lysimétrie sur le terrain ont été réalisées en Allemagne. Pour les études canadiennes et américaines, le TI-435 FS600, une PC contenant 595,1 g m.a./L a été utilisée.

Dans les conditions sur le terrain observées au Canada, la dissipation du TI-435 dans la couche de sol de 0 à 15 cm a été lente. Les chercheurs n'ont pas décelé de résidus de clothianidine sous la couche de sol entre 30 et 45 cm. Sur les sites de l'Ontario et du Dakota du Nord, le TD_{50} a pris les valeurs de 385 et de 1 386 jours, respectivement. Les chercheurs n'ont pu déterminer un TD_{50} pour l'étude de la Saskatchewan, la dissipation étant trop réduite au cours de l'étude. À la fin de l'étude, qui a duré 775 jours, la concentration de TI-435 à ce site était de 80 % de la concentration initiale. Cela signifie que le TI-435 est persistant dans les sols, dans les conditions d'utilisation canadiennes.

Aucun produit de transformation majeur n'a été décelé à aucun des sites qui ont servi aux expériences. Quatre produits de transformation mineurs, soit le TZNG, le MNG, le TZMU et le TMG, ont été décelés dans les conditions observées sur le terrain.

À tous les sites canadiens d'intérêt, ni la substance initiale ni ses produits de transformation n'ont été décelés sous le niveau de sol de 30 cm ou sous celui de 45 cm. Cela signifie que le TI-435 et ses produits de transformation ont un faible potentiel de lessivage au-delà de 45 cm de profondeur dans les conditions observées sur le terrain pendant ces études. Cependant, les études effectuées au laboratoire révèlent que la clothianidine a un potentiel modéré à élevé de mobilité. À noter toutefois que les études sur le terrain ont été effectuées à partir d'une application unique de clothianidine. À l'examen de la persistance et des études au laboratoire sur la mobilité, on croit possible que les résidus de clothianidine soient entraînés en profondeur s'ils sont appliqués de façon continue pendant plusieurs années. Cela pourrait provoquer la contamination de l'eau souterraine, particulièrement là où le niveau phréatique est élevé.

En Ontario et au Dakota du Nord, le TD_{90} a pris les valeurs de 1 279 et de 4 606 jours, respectivement. Un TD_{90} n'a pu être déterminé pour l'étude de la Saskatchewan, la dissipation étant trop réduite au cours de l'étude. Au terme d'une période de 4 à 6 mois (saison du canola et du maïs), la rémanence des résidus était supérieure à 80 % de la concentration initiale dans des conditions sur le terrain comparables à celles des régions du Canada où le produit serait utilisé. Ces résultats signifient que la persistance du TI-435 jusque dans la saison subséquente est très élevée.

Le TD_{50} des sites de l'Ohio et du Wisconsin a pris les valeurs de 315 et de 408 jours, respectivement. Le TD_{90} correspondant s'est chiffré à 1 047 et 1 355 jours.

5.6 Bioaccumulation

La faible valeur prise par le K_{oe} signifie que la clothianidine a un faible potentiel de bioaccumulation dans les organismes.

5.7 Sommaire du comportement et du devenir en milieu terrestre

Diverses études sur la transformation au laboratoire et sur la dissipation sur le terrain ont montré que la clothianidine (TI-435) est persistante dans le milieu terrestre. Son hydrolyse est minimale en conditions de pH acide ou neutre. Selon les résultats de l'éclairement continu, la demi-vie de la clothianidine est de 8,2 et de 182 jours dans le sol illuminé et dans le sol à l'obscurité, respectivement. La biotransformation aérobie de la clothianidine révèle que cette substance est persistante dans le sol. Le TZNG et le MNG sont les produits de transformation majeurs à se former dans des sols aérobies. Le TZMU et le MTG sont les produits de transformation mineurs. Les études sur l'adsorption et la désorption révèlent que la clothianidine est modérément à très mobile dans le sol, que le MNG est très mobile, que le TZMU est très mobile à mobile, que le TZNG est modérément mobile et que le TMG est peu mobile ou immobile dans le sol. Les études

sur la dissipation sur le terrain révèlent la forte persistance de la clothianidine et la conservation potentielle de résidus au cours de la saison de croissance subséquente. Sur les sites canadiens considérés, la plupart des résidus sont demeurés dans la zone de 0 à 30 cm ou dans celle de 0 à 45 cm de profondeur dans le sol. À noter toutefois que les études sur le terrain ont été effectuées à partir d'une seule application annuelle de clothianidine. À l'examen de la persistance et des études au laboratoire sur la mobilité, on croit possible que les résidus de clothianidine soient entraînés en profondeur s'ils sont appliqués de façon continue pendant plusieurs années. Cela pourrait provoquer la contamination de l'eau souterraine, particulièrement là où le niveau phréatique est élevé. Aucun produit de transformation majeur n'a été décelé à aucun des sites qui ont servi aux expériences. Quatre produits de transformation mineurs, soient le TZNG, le MNG, le TZMU et le TMG, ont été décelés dans les conditions observées sur le terrain.

5.8 Concentrations prévues dans l'environnement

5.8.1 Sol

La dose maximale de Poncho 600 (600 g m.a./L) est appliquée sur le maïs. Cette dose est égale à 1,25 mg m.a./grain. En prenant une densité de semis de 84 000 grains/ha, la dose maximale s'élève à 105 g m.a./ha. Dans le sol (à une profondeur de 15 cm), à cette dose, et en prenant comme hypothèse que la masse volumique apparente du sol est de 1,5 g/cm^3, la concentration prévue dans l'environnement (CPE) serait de 0,047 mg m.a./kg sol.

5.8.2 Systèmes aquatiques

Eau potable

Les chercheurs ont procédé à une modélisation de niveau 1 (examen préliminaire) et de niveau 2 des résidus de clothianidine dans les sources potentielles (souterraines et de surface) d'approvisionnement en eau potable. La concentration maximale de clothianidine entraînée par lessivage dans l'eau potable de source souterraine a été estimée au moyen du modèle LEACHM (pointe annuelle maximale sur 20 ans, annexe V, tableau 4). La concentration dans des sources en surface d'approvisionnement en eau potable (réservoirs et étangs-réservoirs) résultant du ruissellement a été estimée au moyen des modèles couplés PRZM/EXAMS (90^e percentile du pic annuel et moyenne annuelle sur 50 à 75 ans, annexe V, tableau 4). On considère que ces valeurs correspondent à des « plafonds » dans les sources d'approvisionnement en eau potable.

Pour la modélisation de niveau 2, le modèle a été alimenté avec le profil environnemental de la clothianidine et en prenant une dose de 105 g m.a./ha en une seule application. La concentration de clothianidine prévue dans l'environnement (sources d'approvisionnement en eau potable) est de 23,71 µg m.a./L et de 16,48 µg m.a./L (aiguë, en Ontario et au Québec, respectivement), ainsi que de 22,13 µg m.a./L et de 13,23 µg m.a./L (chronique, en Ontario et au Québec, respectivement) (annexe V, tableau 5).

5.8.3 Sources d'aliments (grain et semences)

La concentration maximale prévue dans l'environnement, sur des sources d'aliments comme le grain et les semences, peut être calculée à partir de la dose employée pour le traitement des semences de maïs et de canola.

La dose (traitement des semences) de clothianidine est de 400 g m.a./100 kg canola et de colza au maximum. Selon le manuel des producteurs de canola (*Canola Growers Manual*, www.canola-council.org), un kilogramme de *Brassica napus* (canola-colza) contient environ 250 000 graines. Par conséquent, le poids de chaque graine est d'environ 4 mg. À la dose proposée du traitement du canola, soit 4 g m.a./kg de graines, chaque graine traitée recevrait 4 ÷ 250 000 = 0,000016 g m.a. (= 16 µg m.a. par graine).

Dans le cas du maïs, la dose de clothianidine (traitement des semences) est d'au maximum 1,25 mg m.a. par grain.

6.0 Effets sur des espèces non ciblées

6.1 Effets sur des organismes terrestres

Il a été déterminé que la clothianidine exerce une très forte toxicité orale aiguë pour l'abeille domestique *Apis mellifera*, la DL_{50} se chiffrant à 0,00368 µg/abeille. Il a été déterminé que les produits de transformation TMG, MNG et TZMU exercent une toxicité relativement moins marquée pour l'abeille, la DL_{50} orale aiguë étant de > 152 µg/abeille, > 153 µg/abeille, > 113 µg/abeille, respectivement. Il a été déterminé que le produit de transformation TZNG est modérément toxique pour l'abeille, avec une DL_{50} de 3,95 µg/abeille. Des études sur le terrain ou en partie sur le terrain, réalisées en Suède, au Royaume-Uni, en France, en Allemagne ainsi qu'en Ontario (Canada) et au Minnesota (États-Unis) révèlent qu'il n'y a pas d'effet important sur les abeilles domestiques, en comparaison des témoins. Cependant, toutes les études sur le terrain ou en partie sur le terrain comportaient des défauts de conception et ont été mal exécutées. Par conséquent, elles ont valeur d'études complémentaires seulement. De plus, les résultats de la plupart de ces études montrent que les résidus de clothianidine, lorsqu'ils sont employés pour le traitement insecticide des semences de canola (colza), sont trouvés dans le pollen et le nectar des plantes cultivées (ou prélevés par des abeilles qui butinent). Bien que ces résidus ne causeront probablement pas de motalité élevée ou d'autres effets à court terme, des questions subsistent concernant la possibilité qu'ils entraînent des effets à long terme sur les ruches d'abeilles domestiques. On a demandé une étude sur l'exposition chronique sur plusieurs générations afin de pouvoir quantifier ce risque.

La clothianidine n'est pratiquement pas toxique pour le colin de Virginie (*Colinus virginianus*), mais l'est modérément pour la caille du Japon (*Coturnix coturnix japonica)* lorsqu'elle est administrée par la voie orale. La DL_{50} aiguë se chiffre à > 2 000 mg m.a./kg et à 423 mg m.a./kg, respectivement. La dose sans effet observé (DSEO) prend les valeurs correspondantes de 500 mg m.a./kg et de 12,5 mg m. a./kg. La clothianidine

n'est pratiquement pas toxique pour le colin de Virginie et le canard colvert *(Anas platyrhynchos)* lorsqu'il est administré en dose aiguë par la voie alimentaire. La DL_{50} prend alors les valeurs de > 5 230 mg m.a./kg d'aliments et > 5 040 mg m.a./kg d'aliments, respectivement. La concentration sans effet observé (CSEO) prend les valeurs correspondantes de 309 mg m.a./kg d'aliments et de 646 mg m.a./kg d'aliments, respectivement.

Dans une étude sur la reproduction portant sur une génération chez le colin de Virginie et le canard colvert, les chercheurs ont calculé que la CSEO s'établit à 205 mg m.a./kg d'aliments chez les deux espèces. Les effets importants associés au traitement sont l'amincissement de la coquille des oeufs chez le colin de Virginie et la baisse du nombre d'oeufs pondus chez le canard colvert. L'étude sur le régime alimentaire n'a pas été concluante chez la caille du Japon, alors que chez le pigeon biset (*Columba livia f. domestica),* elle montrait une baisse de l'alimentation et peut-être une réaction d'évitement de la clothianidine.

Il est établi que la clothianidine est peu toxique pour le rat lorsqu'elle est administrée en dose unique par voie orale (DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c.). Chez les rats traités, les symptômes cliniques sont une ataxie, des tremblements, une fermeture palpébrale et une voussure du dos. Cependant, il est établi qu'elle est très toxique pour la souris lorsqu'elle est administrée en dose unique par voie orale (DL_{50} de 389 mg/kg p.c. chez les mâles et de 465 mg/kg p.c. chez les femelles). Chez les souris traitées, les symptômes cliniques sont une baisse d'activité, une ataxie, des tremblements, une fermeture palpébrale, une léthargie, une position en décubitus ventral, des démangeaisons et une hypothermie. Par voie cutanée, elle est peu toxique pour le rat (DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c.). Il n'existe pas de signe de toxicité chez les rats traités et aucune anomalie n'a été observée à l'autopsie. Par inhalation, elle est peu toxique pour le rat (CL_{50} > 5,53 mg/L). Les symptômes cliniques sont une léthargie, une ataxie, des paupières mi-closes et une voussure du dos. Il est établi que la clothianidine n'irrite pas la peau, qu'elle irrite légèrement les yeux du lapin et qu'elle n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye.

L'administration répétée et à court terme par voie orale de la clothianidine à des chiens Beagle a conduit à une baisse de la consommation d'aliments, à un ralentissement du gain de poids corporel, à de l'anémie, à des hémorragies et à une baisse de la numération leucocytaire, lymphocytaire et du taux de neutrophiles (DSENO : 34,3 mg/kg p.c./j chez les mâles, 35,8 mg/kg p.c./j chez les femelles). Des études sur l'oncogénécité de la clothianidine chez la souris et chez le rat ont fait ressortir une hausse des cas de congestion pulmonaire, de congestion du cortex surrénalien, d'hyperplasie fibromusculaire au niveau du col de l'utérus, de minéralisation au niveau du bassinet des reins, d'hyperplasie cellulaire transitionnelle, d'œdèmes au niveau stomacal, d'une altération des foyers éosinophiles hépatocellulaires et de kystes au niveau de la vésicule thyroïdienne (DSENO : 65,1 et 156,5 mg/kg p.c./j, respectivement). Cependant, il n'existe pas de signes d'oncogénécité associés au traitement. Au terme d'une série d'essais sur la génotoxicité et sur la mutagénécité, comme les mutations inverses sur des cellules bactériennes (test d'Ames), les mutations dans des cellules de mammifères et des

tests cytogénétiques (des micronoyaux) sur des cellules de mammifères, les chercheurs estiment peu probable que la clothianidine présente un risque de génotoxicité et de mutagénécité. Cependant, les essais *in vitro* sur les aberrations chromosomiques sur des cellules pulmonaires de hamster chinois ont donné des résultats positifs. La clothianidine n'est pas neurotoxique chez le rat, elle n'est pas tératogène, mais elle exerce un effet toxique sur le plan de la reproduction chez le rat et le lapin.

Dans une étude sur la reproduction portant sur plusieurs générations de rats (effets sur la gravidité et sur les fœtus), les chercheurs ont observé que le clothianidine a produit une perte de poids corporel et un ralentissement du gain de poids corporel, une perte de poids du thymus, une augmentation du nombre de mort-nés, un retard de la maturation sexuelle et une perte de poids de la rate (DSENO : 31,2 mg/kg p.c./j pour la toxicité systémique chez les parents et 9,8 mg/kg p.c./j pour la toxicité chez les petits.)

6.2 Caractérisation des risques

6.2.1 Comportement dans l'environnement

La clothianidine est très persistante dans le sol en conditions aérobies. Il se forme deux produits de transformation majeurs, le TZNG et le MNG. Ceux-ci sont modérément persistants dans le sol. Les études sur le terrain portant sur la dissipation et sur l'accumulation de la clothianidine confirment aussi sa forte persistance dans le sol, ainsi que son potentiel élevé de rémanence jusque dans la saison de croissance suivante. Des études au laboratoire sur l'adsorption montrent que la clothianidine a un potentiel modéré à élevé de mobilité dans le sol. Le TZNG a un potentiel modéré de mobilité dans le sol, alors que celui du MNG est très élevé, selon des études au laboratoire. Toutefois, dans des conditions observées sur le terrain, la clothianidine ainsi que les produits de transformation majeurs TZNG et MNG n'ont pas été décelés sous la tranche de 30 à 45 cm de profondeur. Cela indiquerait que ces composés sont moins mobiles dans les conditions observées sur le terrain que ce qu'indiquent les études au laboratoire.

6.2.2 Organismes terrestres

6.2.2.1 Invertébrés terrestres non ciblés

La clothianidine est très toxique pour l'abeille domestique. Sa DL_{50} 48 h de toxicité aiguë par voie orale est de 0,00368 µg m.a./abeille (= 3,68 ng m.a./abeille). Cependant, les produits de transformation TMG, MNG, TZMU et TZNG sont relativement moins toxiques pour l'abeille domestique. Des études sur le terrain ou en partie sur le terrain, réalisées en Suède, au Royaume-Uni, en France, en Allemagne ainsi qu'en Ontario (Canada) et au Minnesota (États-Unis) révèlent qu'il n'y a pas d'effet important sur les abeilles domestiques, en comparaison des témoins. Cependant, toutes les études sur le terrain ou en partie sur le terrain comportaient des défauts de conception et ont été mal exécutées. Par conséquent, elles ont valeur d'études complémentaires seulement. De plus, les résultats de la plupart de ces études montrent que les résidus de clothianidine,

lorsqu'ils sont employés pour le traitement insecticide des semences de canola (colza), sont trouvés dans le pollen et le nectar des plantes cultivées (ou prélevés par des abeilles qui butinent). Bien que ces résidus ne causeront probablement pas de motalité élevée ou d'autres effets à court terme, des questions subsistent concernant la possibilité qu'ils entraînent des effets à long terme sur les ruches d'abeilles domestiques. On a demandé une étude sur l'exposition chronique sur plusieurs générations afin de pouvoir quantifier ce risque. À noter également que la clothianidine est très persistante dans le sol et que la rémanence des résidus jusque dans la saison subséquente est élevée. En outre, la clothianidine est mobile dans le sol.

Cela étant, et à cause du manque de données et de renseignements, il est impossible d'estimer complètement le risque que présente le traitement des semences à la clothianidine pour l'abeille domestique et les autres pollinisateurs. La clothianidine peut présenter un risque pour l'abeille domestiques et les autres pollinisateurs si l'exposition se fait par le pollen et le nectar des plantes cultivées à partir de semences traitées.

6.2.2.2 Oiseaux sauvages

Traitement des grains de maïs

Risque alimentaire et pour la reproduction des oiseaux sauvages présenté par le traitement des semences de maïs au Poncho 600

Les oiseaux sauvages comme le colin de Virginie et le canard colvert pourraient être exposés aux résidus de la clothianidine lors de la consommation de semences traitées.

Le régime alimentaire du colin de Virginie est constitué à 55 % de semences (EPA, 1993). Puisqu'elles seraient traitées à la dose de 1,25 mg m.a./grain (= 7,5 g m.a./kg semences), il est possible d'obtenir une estimation de l'ingestion des résidus de clothianidine. Le colin de Virginie (170 g, sujet vivant) consomme tous les jours en aliments l'équivalent de 8,94 % de son poids corporel (Urban et Cook, 1986), dont 55 % sont des semences. Par conséquent, un sujet ingérerait une dose de m.a. de :

$$(0{,}089 \times 170) \times 0{,}55 \times 7\,500 \div 1\,000 = 62{,}4 \text{ mg m.a./j,}$$
soit l'équivalent de $(1\,000 \div 170) \times 62{,}4 = 367{,}05$ mg m.a./kg p.c./j

Cette valeur est supérieure à la CSEO par exposition aiguë alimentaire (27,6 mg m.a./kg p.c./j) et sur le plan de la reproduction (18,3 mg m.a./kg p.c./j) pour le colin de Virginie. Les marges de sécurité calculées pour cette espèce sont de 0,07 et de 0,05, respectivement. Par conséquent, la clothianidine présente un risque élevé pour le colin de Virginie sur le plan alimentaire comme sur celui de la reproduction.

Le régime alimentaire du canard colvert est constitué à 70 % de grains et de semences (EPA, 1993). Puisqu'elles seraient traitées à la dose de 7,5 g m.a./kg semences, il est possible d'obtenir une estimation de l'ingestion des résidus de clothianidine. Le canard colvert (1,2 kg, sujet vivant) consomme tous les jours en aliments l'équivalent de 4,17 %

de son poids corporel (Urban et Cook, 1986), dont 70 % sont des semences. Par conséquent, un sujet ingérerait une dose de m.a. de :

$$(0{,}041 \times 1\,200) \times 0{,}70 \times 7\,500 \div 1\,000 = 258{,}3 \text{ mg m.a./j,}$$
soit l'équivalent de $(1\,000 \div 1\,200) \times 258{,}3 = 215{,}25$ mg m.a./kg p.c./j

Cette valeur est supérieure à la CSEO par exposition aiguë alimentaire (26,9 mg m.a./kg p.c./j) et sur le plan de la reproduction (8,5 mg m.a./kg p.c./j) pour le canard colvert. Les marges de sécurité calculées pour cette espèce sont de 0,12 et de 0,04, respectivement. Par conséquent, la clothianidine présente un risque élevé pour le canard colvert sur le plan alimentaire mais aussi un risque élevé sur celui de la reproduction.

Risque d'exposition aiguë pour les oiseaux sauvages présenté par le traitement des semences de maïs au Poncho 600

D'après le projet d'étiquette de Poncho 600, les semences de maïs seraient traitées à la dose de 1,25 mg m.a./grain de maïs.

La DSEO, déterminée à partir de la toxicité sublétale, a été calculée à 12,5 mg m.a./kg p.c. dans le cas de la caille du Japon. Pour parvenir à cette concentration, les sujets de cette espèce devraient consommer 12,5 ÷ 1,25 mg m.a. par semence = 10 semences/kg p.c. Cependant, le poids corporel de la caille du Japon est d'environ 170 g. Par conséquent, la quantité de m.a. requise pour atteindre la DSEO est de 2,12 mg/oiseau. Cette dose serait acquise avec 2,12 ÷ 1,25 = ~ 1,7 semence.

Chaque grain de maïs pesant environ 160 mg et la consommation quotidienne d'aliments par la caille du Japon étant de 8,35 g, la consommation estimée de semences traitées par cette espèce serait de 52 semences par jour. Quant au nombre de semences ingérées, la marge de sécurité calculée pour cette espèce serait de 0,03.

Par conséquent, la clothianidine présente un risque élevé d'exposition aiguë pour les oiseaux à l'état sauvage lorsqu'elle est employée pour le traitement du maïs.

Traitement des semences de canola

Risque par les aliments et pour la reproduction des oiseaux sauvages présenté par le traitement des semences de canola au Poncho 600

Les oiseaux sauvages comme le colin de Virginie et le canard colvert pourraient être exposés aux résidus de la clothianidine par consommation des semences traitées.

Le régime alimentaire du colin de Virginie est constitué à 55 % de semences (EPA, 1993). Puisqu'elles seraient traitées à la dose de 400 g m.a./100 kg canola (= 4 g m.a./kg semences), il est possible d'obtenir une estimation de l'ingestion des résidus de clothianidine. Le colin de Virginie (170 g, sujet vivant) consomme tous les jours en aliments l'équivalent de 8,94 % de son poids corporel (Urban et Cook, 1986), dont 55 % sont des semences. Par conséquent, un sujet ingérerait une dose de m.a. de :

$$(0{,}089 \times 170) \times 0{,}55 \times 4\,000 \div 1\,000 = 33{,}28 \text{ mg m.a./ j,}$$
$$\text{soit l'équivalent de } (1\,000 \div 170) \times 33{,}28 = 195{,}76 \text{ mg m.a./kg p.c./j}$$

Cette valeur est supérieure à la CSEO par exposition aiguë alimentaire (27,6 mg m.a./kg p.c./j) et sur le plan de la reproduction (18,3 mg m.a./kg p.c./j) pour le colin de Virginie. Les marges de sécurité calculées pour cette espèce sont de 0,14 et de 0,09, respectivement. Par conséquent, la clothianidine présente pour le colin de Virginie un risque modéré sur le plan alimentaire, mais élevé sur celui de la reproduction.

Le régime alimentaire du canard colvert est constitué à 70 % de grains et de semences (EPA, 1993). Puisqu'elles seraient traitées à la dose de 4 g m.a./kg semences, il est possible d'obtenir une estimation de l'ingestion des résidus de clothianidine. Le canard colvert (1,2 kg, sujet vivant) consomme tous les jours en aliments l'équivalent de 4,17 % de son poids corporel (Urban et Cook, 1986), dont 70 % sont des semences. Par conséquent, un sujet ingérerait une dose de m.a. de :

$$(0{,}041 \times 1\,200) \times 0{,}70 \times 4\,000 \div 1\,000 = 137{,}76 \text{ mg m.a./j,}$$
$$\text{soit l'équivalent de } (1\,000 \div 1\,200) \times 137{,}76 = 114{,}8 \text{ mg m.a./kg p.c./j}$$

Cette valeur est supérieure à la CSEO par exposition aiguë alimentaire (26,9 mg m.a./kg p.c./j) et sur le plan de la reproduction (8,5 mg m.a./kg p.c./j) pour le canard colvert. Les marges de sécurité calculées pour cette espèce sont de 0,23 et de 0,07, respectivement. Par conséquent, la clothianidine présente un risque modéré pour le canard colvert sur le plan alimentaire, mais un risque élevé sur celui de la reproduction.

Risque d'exposition aiguë pour les oiseaux sauvages présenté par le traitement des semences de canola au Poncho 600

Selon le manuel des producteurs de canola (*Canola Growers Manual*, www.canola-council.org), un kilogramme de *Brassica napus* (canola-colza) contient environ 250 000 graines. Par conséquent, le poids de chaque graine est d'environ 4 mg. À la dose proposée du traitement du canola, soit environ 4 g m.a./kg de graines, chaque graine traitée recevrait $4 \div 250\,000 = 0{,}000016$ g m.a. (= 16 μg m.a. par graine).

La DSEO, déterminée à partir de la toxicité sublétale, a été calculée à 12,5 mg m.a./kg p.c. dans le cas de la caille du Japon. Pour parvenir à cette concentration, les sujets de cette espèce devraient consommer $12{,}5 \div 0{,}016$ mg m.a. par semence = 781,2 semences/kg p.c. Cependant, le poids corporel de la caille du Japon est d'environ 170 g. Par conséquent, la quantité de m.a. requise pour atteindre la DSEO est de 2,12 mg/oiseau. La caille du Japon ingérerait cette dose en consommant $2{,}12 \div 0{,}016 = 1\,325$ semences.

Chaque grain de *B. napus* pesant 4 mg et la consommation quotidienne d'aliments par la caille du Japon étant de 8,35 g, la consommation estimée de semences traitées par cette espèce serait de 2 087 semences par jour. Quant au nombre de semences ingérées, la marge de sécurité calculée pour cette espèce serait de 0,63.

Par conséquent, la clothianidine présente un risque modéré d'exposition aiguë pour les oiseaux sauvages lorsqu'elle est employée pour le traitement du canola.

À noter cependant que les oiseaux plus petits seraient sans doute davantage à risque que les espèces indicatrices considérées dans cette évaluation des risques associés aux semences de maïs et de canola traitées à la clothianidine, à cause du degré d'exposition relativement plus élevé par unité de poids corporel de oiseaux de petite taille.

6.2.2.3 Mammifères sauvages

La forme d'exposition la plus plausible au Poncho 600 pour les mammifères sauvages serait la consommation de semences de maïs ou de canola traitées avec l'insecticide clothianidine. Le risque correspondant à une toxicité aiguë pour les mammifères sauvages est présenté au tableau 6.2.2.3.1.

Aux fins de la présente évaluation, on emploie la DL_{50} aiguë par voie orale chez les souris (389 mg m.a./kg p.c.). Les symptômes cliniques chez les sujets traités sont une baisse d'activité, une ataxie, des tremblements, une fermeture palpébrale, une léthargie, une position en décubitus ventral, des secousses musculaires et une hypothermie. La toxicité de la clothianidine pour les mammifères sauvages étant inconnue, la DL_{50} aiguë par voie orale chez les souris a été employée en remplacement comme valeur de référence toxicologique pour les mammifères de petite, moyenne et grande taille.

Si, par hypothèse, des mammifères de petite taille (poids corporel = 0,015 kg), de taille moyenne (poids corporel = 0,035 kg) et de grande taille (poids corporel = 1 kg), consomment chacun des aliments à raison de 14,6 %, de 12,5 % et de 6,9 %, respectivement, de leur poids corporel par jour (Nagy, 1987), la consommation d'aliments par chacun d'eux serait :

mammifère de petite taille :	0,015 kg × 14,6 % = 0,0022 kg par jour (= 146,6 g/kg p.c./j)
mammifère de taille moyenne :	0,035 kg × 12,5 % = 0,0044 kg par jour (= 125,7 g/kg p.c./j)
mammifère de grande taille :	1,0 kg × 6,9 % = 0,069 kg par jour (= 69,0 g/kg p.c./j)

Tableau 6.2.2.3.1 Risque d'exposition aiguë par les semences de maïs ou de canola traitées au Poncho 600

Semence	Taille du mammifère	Calcul	Dose ingérée (mg m.a./kg p.c./j)	Consommation nécessaire (semences)
Maïs[1]	petite	(146,6 g/kg p.c./j ÷ 0,16 g) × 1,25 mg m.a.	1145,3	916
Maïs[1]	moyenne	(125,7 g/kg p.c./j ÷ 0,16 g) × 1,25 mg m.a.	982,03	785
Maïs[1]	grande	(69,0 g/kg p.c./j ÷ 0,16 g) × 1,25 mg m.a.	539,06	431
Canola[2]	petite	(146,6 g/kg p.c./j ÷ 0,004 g) × 0,016 mg m.a.	586,4	36 650
Canola[2]	moyenne	(125,7 g/kg p.c./j ÷ 0,004 g) × 0,016 mg m.a.	502,8	31 425
Canola[2]	grande	(69,0 g/kg p.c./j ÷ 0,004 g) × 0,016 mg m.a.	276	17 250

1 Les semences de maïs sont traitées à raison de 1,25 mg m.a./grain (poids des grains : 160 mg chacun; 7,81 g/kg semences).

2 Les semences de canola seraient traitées à raison de 16 µg m.a./grain (poids des grains : 4 mg chacun; 4 g/kg semences).

Pour le maïs, la DL_{50} pour une souris (poids corporel de 33 g) sera de 12,83 mg m.a./sujet. Cette dose serait absorbée par ingestion de 10,26 semences (l'équivalent de 310,9 semences/kg p.c.). Compte tenu du nombre de semences ingérées par les mammifères à l'état sauvage pour atteindre la DL_{50} de la souris, les marges de sécurité calculées dans le cas des mammifères à l'état sauvage de petite, de moyenne et de grande taille seraient, respectivement, de 0,34, 0,4 et de 0,72. Par conséquent, la clothianidine présente un risque modéré d'exposition aiguë pour les mammifères à l'état sauvage lorsqu'elle est employée pour le traitement des semences du maïs.

Pour le canola, cette DL_{50} serait absorbée par ingestion de 802 semences (l'équivalent de 24 303 semences/kg p.c.). Compte tenu du nombre de semences ingérées par les mammifères sauvages pour atteindre la DL_{50} de la souris, les marges de sécurité calculées dans le cas des mammifères sauvages de petite, de moyenne et de grande taille serait, respectivement, de 0,66, 0,77 et 1,4. Par conséquent, la clothianidine présente un risque modéré d'exposition aiguë pour les mammifères sauvages de petite et de moyenne taille, et pas de risque appréciable pour ceux de grande taille, lorsqu'elle est employée pour le traitement des semences du canola.

Il faut noter que les semences de canola sont trop petites pour être consommées par des mammifères de taille moyenne et pourraient ne pas présenter de risque pour ceux-ci. Cependant, elles constitueront un risque pour les petits mammifères.

Tableau 6.2.2.3.1 Risque d'exposition aiguë par les semences de maïs ou de canola traitées au Poncho 600

Semence	Taille du mammifère	Calcul	Dose ingérée (mg m.a./kg p.c./j)	Consommation nécessaire (semences)
Maïs[1]	petite	(146,6 g/kg p.c./j ÷ 0,16 g) × 1,25 mg m.a.	1145,3	916
Maïs[1]	moyenne	(125,7 g/kg p.c./j ÷ 0,16 g) × 1,25 mg m.a.	982,03	785
Maïs[1]	grande	(69,0 g/kg p.c./j ÷ 0,16 g) × 1,25 mg m.a.	539,06	431
Canola[2]	petite	(146,6 g/kg p.c./j ÷ 0,004 g) × 0,016 mg m.a.	586,4	36 650
Canola[2]	moyenne	(125,7 g/kg p.c./j ÷ 0,004 g) × 0,016 mg m.a.	502,8	31 425
Canola[2]	grande	(69,0 g/kg p.c./j ÷ 0,004 g) × 0,016 mg m.a.	276	17 250

[1] Les semences de maïs sont traitées à raison de 1,25 mg m.a./grain (poids des grains : 160 mg chacun; 7,81 g/kg semences).

[2] Les semences de canola seraient traitées à raison de 16 µg m.a./grain (poids des grains : 4 mg chacun; 4 g/kg semences).

Pour le maïs, la DL_{50} pour une souris (poids corporel de 33 g) sera de 12,83 mg m.a./sujet. Cette dose serait absorbée par ingestion de 10,26 semences (l'équivalent de 310,9 semences/kg p.c.). Compte tenu du nombre de semences ingérées par les mammifères à l'état sauvage pour atteindre la DL_{50} de la souris, les marges de sécurité calculées dans le cas des mammifères à l'état sauvage de petite, de moyenne et de grande taille seraient, respectivement, de 0,34, 0,4 et de 0,72. Par conséquent, la clothianidine présente un risque modéré d'exposition aiguë pour les mammifères à l'état sauvage lorsqu'elle est employée pour le traitement des semences du maïs.

Pour le canola, cette DL_{50} serait absorbée par ingestion de 802 semences (l'équivalent de 24 303 semences/kg p.c.). Compte tenu du nombre de semences ingérées par les mammifères sauvages pour atteindre la DL_{50} de la souris, les marges de sécurité calculées dans le cas des mammifères sauvages de petite, de moyenne et de grande taille serait, respectivement, de 0,66, 0,77 et 1,4. Par conséquent, la clothianidine présente un risque modéré d'exposition aiguë pour les mammifères sauvages de petite et de moyenne taille, et pas de risque appréciable pour ceux de grande taille, lorsqu'elle est employée pour le traitement des semences du canola.

Il faut noter que les semences de canola sont trop petites pour être consommées par des mammifères de taille moyenne et pourraient ne pas présenter de risque pour ceux-ci. Cependant, elles constitueront un risque pour les petits mammifères.

6.3 Atténuation des risques

Tel que discuté dans les sections 5.7 et 6.2.1, la clothianidine présentera un risque pour l'environnement lorsqu'elle est utilisée pour traiter des semences. Une mise en garde est requise sur l'étiquette.

La clothianidine présentera aussi un risque modéré à élevé pour les oiseaux à l'état sauvage sur le plan de la toxicité aiguë, par les aliments et sur le plan de la reproduction. Elle présentera un risque modéré de toxicité aiguë pour les mammifères à l'état sauvage. Ces risques peuvent être atténués en inscrivant des mises en garde sur l'étiquette stipulant que les semences traitées qui sont renversées dans les rangs périphériques doivent être ramassées. La clothianidine peut présenter un risque pour l'abeille domestique et d'autres pollinisateurs si l'exposition se fait par le pollen et le nectar des plantes cultivées à partir de semences traitées.

Mesures d'atténuation
Ce composé a des propriétés et des caractéristiques associées à des composés décelés dans l'eau souterraine. L'emploi de Poncho 600 dans les régions au sol perméable, notamment lorsque le niveau phréatique est élevé, peut donner lieu à la contamination de l'eau souterraine.

Ce produit est toxique pour les oiseaux et les mammifères à l'état sauvage lorsqu'il est employé pour le traitement de semences. Ne pas laisser les semences traitées à la surface du sol. Toutes les semences traitées qui sont renversées ou à la vue sur le sol doivent être incorporées dans le sol ou ramassées.

7.0 Efficacité

7.1 Efficacité

7.1.1 Utilisations prévues

La PC Poncho 600 est une pâte fluide comportant une garantie de 48 % de clothianidine en poids (600 g/L). Ce produit est utilisé pour le traitement des semences contre plusieurs insectes nuisibles qui s'attaquent aux semences de canola/colza et de maïs. La catégorie d'utilisation proposée pour ce produit est la CU n°10 – Traitement des semences destinées à la consommation humaine ou animale. Le tableau suivant donne un résumé des allégations quant à l'utilisation du produit ainsi que des doses.

Allégations			
Utilisation	**Insectes nuisibles**	**Dose**	**Remarques**
Canola Colza	Altise	150 g m.a./100 kg semences	Pression faible à modérée de l'insecte
		200 g m.a./100 kg semences	Pression modérée de l'insecte
		400 g m.a./100 kg semences	Pression intense à extrême, où des mesures intensives de gestion sont requises.
		600 g m.a./100 kg semences	Dans le cultures de canola de grande valeur et de canola de spécialité cultivé pour l'huile lorsque la pression est d'intense à extrême, où des mesures intensives de gestion sont requises.
Maïs (maïs de grande culture, sucré et soufflé)	Chrysomèle des racines du nord	1,25 mg m.a./grain	
	Altise du maïs,ver-gris noir, mouche des légumineu-ses, ver fil-de-fer, vers blancs (hanneton européen, hanneton du Nord et scarabée japonais)	0,25 - 0,5 mg m.a./g rain	

7.1.2 Mode d'action

La clothianidine est un insecticide à large spectre appartenant au groupe des néonicotinoïdes. On pense que ce groupe de substances agit par interférence sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, même si différents composés peuvent avoir des sites de liaison ou récepteurs spécifiques. Le mode d'action de la clothianidine diffère de celui des insecticides organophosphorés, de type carbamate et de type pyréthroïde. On signale que la clothianidine exerce une activité systémique et qu'elle agit par contact et par ingestion.

Allégations			
Utilisation	**Insectes nuisibles**	**Dose**	**Remarques**
Canola Colza	Altise	150 g m.a./100 kg semences	Pression faible à modérée de l'insecte
		200 g m.a./100 kg semences	Pression modérée de l'insecte
		400 g m.a./100 kg semences	Pression intense à extrême, où des mesures intensives de gestion sont requises.
		600 g m.a./100 kg semences	Dans le cultures de canola de grande valeur et de canola de spécialité cultivé pour l'huile lorsque la pression est d'intense à extrême, où des mesures intensives de gestion sont requises.
Maïs (maïs de grande culture, sucré et soufflé)	Chrysomèle des racines du nord	1.25 mg m.a./grain	
	Altise du maïs,ver-gris noir, mouche des légumineu-ses, ver fil-de-fer, vers blancs (hanneton européen, hanneton du Nord et scarabée japonais)	0.25 - 0.5 mg m.a./g rain	

7.1.2 Mode d'action

La clothianidine est un insecticide à large spectre appartenant au groupe des néonicotinoïdes. On pense que ce groupe de substances agit par interférence sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, même si différents composés peuvent avoir des sites de liaison ou récepteurs spécifiques. Le mode d'action de la clothianidine diffère de celui des insecticides organophosphorés, de type carbamate et de type pyréthroïde. On signale que la clothianidine exerce une activité systémique et qu'elle agit par contact et par ingestion.

7.1.3 Cultures

Les utilisations sont présentées à la section 7.1.1.

7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles

Canola et colza

Altise
Entre 1998 et 2001, les chercheurs ont procédé à 51 essais dans différentes régions canadiennes pour vérifier l'efficacité du Poncho 600 contre l'altise (*Phyllotreta sp.*) sur le canola. Le rendement a été évalué par les dommages aux feuilles et par le rendement. Les données présentées montrent que la clothianidine permet de lutter efficacement contre l'altise sur la canola et le colza à différentes doses, sous différents degrés de pression exercée par les organismes nuisibles et pour des durées différentes. Les doses présentées ci-dessous sont exprimées en g de m.a. par 100 kg de semences. L'efficacité des quatre doses proposées a été évaluée en fonction des données transmises sur l'efficacité.

Doses de 150 g et de 200 g : Le demandeur d'homologation propose d'employer les deux doses lorsque la pression est de faible à modérée. Les essais réalisés en vue de cette demande ont porté sur différentes doses (100 g, 200 g, 300 g, 400 g, 600 g et 800 g), mais pas sur la dose de 150 g proposée. Pour cette dose, le demandeur d'homologation a demandé l'autorisation à la firme Gustafson, fabricant du Titan FL, d'utiliser les données sur l'efficacité du Titan FL pour montrer la validité de son allégation. Comme le Poncho 600, le Titan FL est une pâte fluide, mais qui comporte une garantie inférieure en clothianidine (120 g au lieu de 600 g par litre) et contient deux fongicides. Le demandeur d'homologation a demandé à ce que les données sur l'efficacité du Titan FL soient utilisées lors des essais. L'ARLA juge que l'extrapolation des données sur le Titan FL est appropriée à la demande concernant le Poncho 600.

L'ARLA a conclu, après un examen complet de l'efficacité du Titan FL, que 150 g m.a./100 kg semences constituaient la plus faible dose efficace contre l'altise sur le canola et le colza et assuraient une bonne protection de ces cultures aux premiers stades de croissance de la plante lorsque la pression est faible à modérée. Aucune différence mesurable de façon significative n'est apparue entre la dose de 150 g et celle de 200 g. Par conséquent, la dose proposée de 200 g n'est pas justifiée.

Doses de 400 g et de 600 g : Le demandeur d'homologation propose d'employer les deux doses lorsque la pression est de modérée à élevée ou extrême. Bien qu'elle n'ait pas été proposée, une dose de 800 g a été étudiée. Dans 14 des 51 essais soumis, la pression était très faible (le seuil de dommages commercialement acceptables est de 25 % de dommages foliaires) ou encore les dommages aux feuilles n'ont pas été évalués. Le fait que le demandeur ait exclu les résultats de ces essais dans le tableau récapitulatif sur l'efficacité est approprié. Par conséquent, seulement les données des 37 essais restants sont visées par cette évaluation.

Les doses proposées de 400 et de 600 g, en plus d'autres doses (notamment de 100 g, de 300 g et de 800 g) ont été évaluées dans 12 de ces 37 essais. La dose de 600 g n'a pas été évaluée dans les 25 autres essais, mais des doses inférieure et supérieure notamment de 400 g et de 800 g) ont été testées. On n'observe aucune différence significative en termes de prévention des dommages aux feuilles entre les traitement à 400 g et ceux à 600 g, peu importe le stade de croissance examiné, soit de celui du cotylédon au stade des 6 feuilles. Aucune différence significative de rendement n'a été mesurée entre les deux doses. Les doses de 400 g et de 600 g correspondent, respectivement, à des rendements de 172 % et de 168 % en comparaison des témoins non traités. Des écarts réduits, mais significatifs sont apparus, sur le plan des dommages foliaires, entre la dose de 400 g et celle de 800 g, par méta-analyse de 37 données ponctuelles associées à des essais (suppression moyenne de 83,6 % contre 88,7 %, dommages moyens de 9,2 % contre 6,5 %). Le fait qu'une différence à peine discernable apparaisse seulement lorsqu'on utilise la dose de 800 g confirme que la dose de 600 g risque très peu de mieux protéger le feuillage que la dose de 400 g. Par conséquent, la dose de 400 g proposée est justifiée alors que celle de 600 g ne l'est pas. Même si le demandeur d'homologation n'a pas formulé de demande concernant la dose de 800 g, l'avantage qu'il y aurait à utiliser cette dose élevée est douteux puisque la différence entre celle-ci et la dose de 400 g est tellement mince.

Même si des essais sur l'efficacité n'ont été réalisés que sur le canola, la similitude existant entre cette culture et le colza, en ce qui regarde les caractéristiques morphologiques et physiologiques des semences, le développement des plantes, leur agronomie et les interactions culture/insectes (un même organisme nuisible), laisse à penser qu'un produit efficace contre l'altise sur le canola le sera très probablement contre l'altise sur le colza. Le profil d'utilisation (p. ex., la dose) de produits homologués de traitement des semences de canola et de colza contre des insectes nuisibles semble indiquer qu'on peut s'attendre à une efficacité équivalente des produits sur les deux cultures contre l'altise. Par conséquent, les données sur l'efficacité confirment que l'utilisation du Poncho 600 pour lutter contre l'altise sur le canola peut servir à l'homologation de cette utilisation sur le colza.

En conclusion, le demandeur d'homologation a présenté des données adéquates sur l'efficacité de l'insecticide Poncho 600 appliqué sur les semences de canola et de colza pour la protection des semis de ces cultures contre les dommages causés par l'altise, aux doses de 150 g m.a./100 kg semences lorsque la pression exercée par les insectes est de faible à modérée et à 400 g m.a./100 kg semences lorsque la pression exercée par les insectes est d'élevée à extrême, où des mesures intensives de gestion sont requises.

Maïs (maïs sucré, maïs de grande culture, maïs soufflé)

Chrysomèle des racines du maïs

Entre 1997 et 2000, les chercheurs ont effectué 31 essais au champ sur de petites parcelles en Ontario (4) et aux États-Unis (27) pour évaluer l'efficacité du Poncho 600 contre la chrysomèle des racines du maïs, notamment *Diabrotica v. virgifera* et *Diabrotica barberi*. Différentes doses ont été testées (0,25 à 2,70 mg m.a./grain) et leur

efficacité a été comparée à un témoin non traité et à des PC de référence. L'efficacité a été mesurée par l'endommagement des racines, les dénombrements des loges, la mesure de la levée et le rendement. Les données présentées montrent que le Poncho 600 appliqué à des doses de 0,25 à 2,7 mg m.a./grain a réduit l'endommagement causé par les chrysomèles qui se nourrissent à comparer au témoin non traité. Les cotes d'évaluation de l'endommagement des racines dans les parcelles qui avaient été traitées au Poncho 600 appliqué entre 1,25 et 2,7 mg m.a./grain étaient près de la moitié de celles obtenues dans les parcelles non traitées et elles étaient semblables à celles obtenues dans les parcelles traitées avec les PC de référence (Force 3.0G et Counter 20G). Aux doses supérieures à 1,25 mg m.a./grain, il n'y a pas eu de réponse en fonction de la dose. Par conséquent, les données sur l'efficacité confirment bel et bien que la dose proposée de 1,25 mg m.a./grain permet de lutter efficacement contre la chrysomèle des racines du maïs.

Altise du maïs

Entre 1997 et 2000, les chercheurs ont effectué 20 essais au champ sur de petites parcelles en Ontario (1) et aux États-Unis (19) pour évaluer l'efficacité du Poncho 600 contre l'altise du maïs (*Chaetocnema pulicaria*) et son effet sur l'incidence du flétrissement bactérien (causé par *Erwinia stewartii,* une bactérie transportée par l'altise du maïs). Le produit a été testé à différentes doses (0,13 à 2,5 mg m.a./grain) et l'efficacité mesurée a été comparée aux résultats obtenus sur une parcelle non traitée et à l'efficacité d'une PC de référence (Gaucho FS). L'efficacité a été mesurée surtout par la fréquence des plantes atteintes. Les rendements ont été mesurés dans seulement trois essais, et deux de ces essais ne portaient que sur une seule dose, qui était supérieure à la dose proposée sur l'étiquette.

Les deux doses proposées (0,25 mg et 0,5 mg) ont procuré une certaine protection contre l'altise du maïs en termes d'atténuation du flétrissement bactérien. Cependant, il est apparu une différence statistiquement significative (d'environ 10 %) en termes d'efficacité entre les deux doses à l'examen des données de huit essais comparatifs sur des parcelles contiguës. À la dose de 0,5 mg, les chercheurs ont obtenu une efficacité de 68 %, alors qu'à celle de 0,25 mg, l'efficacité était de 57 %. Par conséquent, la gamme de doses entre 0,25 mg et 0,5 mg m.a. par grain est justifiée pour différents besoins de gestion antiparasitaire.

Ver-gris noir

Entre 1997 et 2000, les chercheurs ont effectué 14 essais au champ sur de petites parcelles en Ontario (2) et aux États-Unis (12) pour évaluer l'efficacité du Poncho 600 contre le ver-gris noir (*Agrostis ipsilon*). Les chercheurs ont testé un certain nombre de doses (0,13 à 2,5 mg m. a./grain) et comparé leur efficacité aux résultats obtenus sur des parcelles non traitées et traitées au moyen d'un fongicide, et sur des parcelles traitées avec des PC de référence (Lorsban 15G, Lorsban 4E, Force 1.5G, Pounce 384 EC et Ambush 500 EC). Dans la plus grande partie de ces essais, les résultats ont été mesurés par évaluation des dommages (nombre de plantes coupées ou endommagées). Le rendement a été mesuré uniquement dans les parcelles où le Poncho 600 avait été appliqué à raison de

1,0 à 2,5 mg m.a./grain. Or, ces concentrations tombent hors de la plage de concentrations proposée pour le Poncho 600.

Le Poncho 600 confère une bonne protection, de 55 % à 96 % aux doses de 0,13 à 2,5 mg m.a. par grain, si on tient compte de la réduction du nombre de plantes coupées. Il semble s'être produit une réponse proportionnelle aux doses appliquées de 0,13 à 0,5 mg m.a./grain. En moyenne, la dose de 0,5 mg a paru donner de meilleurs résultats que celle de 0,25 mg (57 % contre 43 %, le critère étant « l'endommagement des plantes »). Cependant, il n'est pas apparu de différence statistiquement significative, sur le plan de la lutte contre le ver-gris noir, entre les doses de 0,25 mg et de 0,5 mg si on se fie aux données produites par quatre essais sur des parcelles contiguës où ces deux doses étaient comparées. Il se peut que la réponse apparente à la dose observée lors des essais contre le ver-gris noir aurait pu devenir statistiquement significative s'il y avait eu davantage de données ponctuelles. Compte tenu des résultats de l'évaluation globale du profil d'utilisation du produit contre les autres insectes nuisibles au maïs (p. ex., 1,25 mg contre la chrysomèle, et 0,25 - 0,5 mg contre l'altise), l'ARLA juge que la plage de doses de 0,25 mg à 0,5 mg par grain est acceptable pour la lutte contre le ver-gris noir.

Ver fil-de-fer

Entre 1998 et 2000, les chercheurs ont effectué 11 essais au champ sur de petites parcelles en Ontario (3) et aux États-Unis (8) pour évaluer l'efficacité du Poncho 600 contre le ver fil-de-fer (famille des *Elateridae*). Les chercheurs ont testé un certain nombre de doses (0,125 à 1,35 mg m.a./grain) et comparé leur efficacité aux résultats obtenus sur des parcelles non traitées et traitées au moyen d'un fongicide et sur des parcelles traitées avec des PC de référence (Lorsban 15G, Force 3.0G). L'efficacité (exprimée en pourcentage) a été déterminée à partir du nombre de plantes détruites, endommagées et rabougries, en fonction de chaque traitement et relativement aux parcelles non traitées.

Le Poncho 600 confère une bonne protection si on prend pour critère la réduction de l'endommagement des plantes, de 64 à 73 % à différentes doses. Il n'est pas apparu de différence statistiquement significative, sur le plan de la lutte contre le ver fil-de-fer, entre les doses de 0,25 mg et de 0,5 mg si on se fie aux données produites par quatre essais sur des parcelles contiguës où ces deux doses étaient comparées (67 % contre 73 % chez les témoins). Les chercheurs n'ont pas pu déterminer une plus faible dose efficace. Cependant, compte tenu des résultats de l'évaluation globale du profil d'utilisation du produit contre les autres insectes nuisibles au maïs (p. ex., 1,25 mg contre la chrysomèle, et 0,25 - 0,5 mg contre l'altise), l'ARLA juge que la plage de doses de 0,25 mg à 0,5 mg par grain est acceptable pour la lutte contre le ver fil-de-fer.

Mouche des légumineuses

En 2000, les chercheurs ont procédé à deux essais au champ sur de petites parcelles, l'une située dans le Kentucky, l'autre dans l'Ohio, pour évaluer l'efficacité du Poncho 600 contre la mouche des légumineuses (*Delia platura*). Ils ont testé l'efficacité du Poncho 600 à 0,125, 0,25 et 0,5 mg m.a. par grain, et comparé leur efficacité aux résultats

obtenus sur des parcelles non traitées et sur des parcelles traitées avec des PC de référence (Gaucho 480 FS et Force ST). L'efficacité a été mesurée par la levée et la densité des plantes.

L'efficacité contre la mouche des légumineuses, lorsqu'elle était mesurée par la densité des plantes, était de 25 à 30 % supérieure aux résultats obtenus dans les parcelles témoins, et supérieure à l'efficacité mesurée dans les parcelles traitées au Gaucho 600 FS et au Force ST. Une réponse proportionnelle aux doses appliquées a été observée dans les résultats sur la levée, mais pas dans ceux sur la densité des plantes. À cause du nombre réduit d'essais, les chercheurs n'ont pas pu déterminer une plus faible dose efficace. Cependant, compte tenu des résultats de l'évaluation globale du profil d'utilisation du produit contre les autres insectes nuisibles au maïs (p. ex., 1,25 mg contre la chrysomèle, et 0,25 - 0,5 mg contre l'altise), l'ARLA juge que la plage de doses de 0,25 mg à 0,5 mg par grain est acceptable pour la lutte contre la mouche des légumineuses.

Vers blancs
Le demandeur d'homologation a présenté des données provenant de 17 essais pour corroborer ses allégations concernant la lutte contre le hanneton européen (6 essais sur le maïs, 4 sur le soya en Ontario), le hanneton du Nord (3 essais sur le maïs aux États-Unis) et le scarabée japonais (4 essais sur le maïs aux États-Unis). L'efficacité du produit a été évaluée en termes de densité des plantes, de vigueur des plantes ou du nombre de plantes endommagées.

Les données montrent que le Poncho 600 appliqué à raison de 0,25 mg m.a./grain est aussi efficace que ce même produit, mais appliqué à des doses plus élevées (jusqu'à 1,25 mg m.a. par grain) et qu'il est aussi ou même plus efficace que des PC de référence (p. ex., Gaucho) pour lutter contre ces trois espèces. Même si le scarabée japonais et le hanneton du Nord demeurent des organismes nuisibles des pelouses, la possibilité qu'ils passent à de nouveaux hôtes, comme cela a été observé chez le hanneton européen, ne peut être écartée. À cause de similitudes au niveau des profils de dommages causés par ces trois insectes (ils s'attaquent aux mêmes parties des plantes et seulement leurs larves provoquent des dommages), l'allégation d'efficacité contre les « vers blancs », une expression générique s'appliquant à toutes ces espèces, peut figurer sur l'étiquette du Poncho 600.

En conclusion, une dose efficace a été établie de façon fiable à 0,25 mg (m.a. par grain) pour lutter contre les vers blancs sur le maïs.

7.2 Toxicité pour les plantes ciblées (notamment différents cultivars) ou les produits végétaux ciblés

Canola et colza
Les chercheurs ont évalué la phytotoxicité du produit lors de 36 essais sur le terrain, dans de petites parcelles. La phytotoxicité a été établie par la mesure de la densité des plantes (dans 12 essais), par celle du rendement (9 essais) et par l'observation de symptômes

foliaires de la phytotoxicité (34 essais). Les symptômes en question sont un effet de liséré (p. ex., une étroite bordure de jaune ou de blanc) sur les cotylédons, s'accompagnant parfois d'un léger enroulement de la bordure des feuilles. La phytotoxicité a été exprimée en pourcentage de plantes dans un sous-échantillon de 50 ou de 100 plantes par parcelle (et provenant ordinairement d'une ou de deux rangées) dont au moins un cotylédon affiche des symptômes de phytotoxicité. Les évaluations ont été réalisées aux stades du cotylédon, des 2 feuilles et des 3 à 6 feuilles. Les chercheurs ont aussi évalué la germination lors de 17 essais au laboratoire, soit 10 après un entreposage de courte durée (1 à 6 mois) et 7 après un entreposage de longue durée (6,5 - 16,5 mois). Ces essais ont porté sur différentes variétés de canola et de moutarde. Les semences étaient entreposées dans un entrepôt à la température ambiante, du moment de leur réception après les essais au champ jusqu'aux épreuves de germination. Un sous-échantillon était prélevé et acheminé à Discovery Seeds (Saskatoon, Saskatchewan) pour les épreuves de germination.

Des symptômes de phytotoxicité ont été observés à toutes les années sur les cotylédons de canola. Toutefois, ils étaient transitoires, disparaissant généralement en deux semaines. Dans l'ensemble, beaucoup moins de 50 % de la superficie des cotylédons présentait des symptômes de phytotoxicité (ce pourcentage est une valeur de référence fixée par l'Agence canadienne d'inspection des aliments [ACIA] pour les essais sur les semences « anormales » de *Brassica*). De plus, peu importe les doses appliquées et malgré l'existence de symptômes hâtifs, la mesure de la densité livrait des résultats similaires dans toutes les parcelles, tant au stade du cotylédon qu'à celui de 2 à 5 feuilles, et les rendements étaient aussi comparables.

La germination des semences de canola était supérieure à 90 % lors de tous les essais au laboratoire suivant un entreposage à court terme (de 1 à 6 mois). En outre, à toutes les doses proposées sauf dans le cas d'un essai à celle de 400 g, il n'existait pas de différence significative entre la germination des semences traitées au Poncho 600 et celle des semences non traitées. Dans cet essai, la densité des plantes était significativement inférieure à celle du témoin, cependant la densité mesurée à la dose de 800 g ne l'était pas. Cela laisse entrevoir la possibilité qu'un autre mécanisme que l'effet de la dose de 400 g pourrait avoir été à l'origine de la mauvaise germination.

En conclusion, il n'existe pas d'effet phytotoxique significatif associé au traitement des semences de canola et de colza.

Maïs

Les chercheurs ont procédé à 81 essais en champ sur des parcelles de petites dimensions ainsi qu'à deux essais en laboratoire pour évaluer la toxicité du Poncho 600 pour le maïs. Des essais sur le terrain, 19 portaient sur le maïs sucré et 62 sur le maïs de grande culture. Dans les essais sur le terrain, l'efficacité a été évaluée par la mesure de la levée et par celle du rendement, ainsi que par l'examen visuel des dommages aux cultures. Les essais en laboratoire ont porté sur un certain nombre de variétés différentes de maïs et ont fait appel aux techniques normalisées de germination à 25 °C sur des essuie-tout, à l'essai

normalisé Iowa à froid (agression par le froid à 10 °C suivi d'un test de germination à 25 °C) et aux essais normalisés en serre sur des sols/sable stériles. L'efficacité a été évaluée par la mesure de la germination et le dénombrement des semences anormales.

Les données présentées montrent que la clothianidine ne cause aucun dommage important par phytotoxicité aux semences et aux plants de maïs aux doses proposées. Cependant, ces données montrent que l'entreposage à long terme pourrait exercer des effets négatifs. Par conséquent, la mise en garde figurant sur l'étiquette, relative à l'effet résiduel sur les semences, est acceptée.

7.3 Observations relatives à des effets indirects non souhaités ou non prévus

7.3.1 Effets sur les cultures subséquentes

S. O.

7.3.2 Effets sur les cultures contiguës

S. O.

7.4 Volet économique

Non évalué

7.5 Pérennité

7.5.1 Recensement des solutions de remplacement

Voici la liste non limitative des autres principales matières actives insecticides présentement homologuées qu'on peut utiliser sur les semences pour lutter contre les organismes nuisibles mentionnés sur le projet d'étiquette du Poncho 600 :

Organisme nuisible	Autres matières actives disponibles pour le traitement des semences	Commentaires
altise (canola et colza)	néonicotinoïdes (acétamipride, imidaclopride, thiaméthoxame)	
chrysomèle des racines du maïs (maïs)	aucune	
altise du maïs (maïs)	imidaclopride	
ver fil-de-fer (maïs)	imidaclopride	

Organisme nuisible	Autres matières actives disponibles pour le traitement des semences	Commentaires
mouche des légumineuses (maïs)	diazinon	
vers blancs (maïs)	aucune	Ce sont de nouveaux ravageurs du maïs au Canada.

7.5.2 Contribution à l'atténuation des risques

La clothianidine pourrait être une solution de remplacement des insecticides organophosphorés dans la lutte contre les organismes nuisibles mentionnés sur le projet d'étiquette du Poncho 600. Avec un mode d'action s'apparentant à ceux d'autres composés chloronicotiniques, la clothianidine est une solution de remplacement du lindane et du diazinon utilisés pour le traitement des semences tel qu'indiqué sur l'étiquette du Poncho 600. Les insecticides organophosphorés et le lindane font présentement l'objet d'une réévaluation par l'ARLA et l'EPA.

7.5.3 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou possible, de la résistance

La clothianidine est un insecticide à large spectre appartenant au groupe des néonicotinoïdes. On pense que ce groupe de substances agit par interférence sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine au niveau du système nerveux des insectes, même si différents composés peuvent avoir des sites de liaison ou récepteurs spécifiques. Voici d'autres néonicotinoïdes insecticides présentement homologués au Canada : acétamipride, imidaclopride et thiaméthoxame. Selon la DIR99-06, *Étiquetage en vue de la gestion de la résistance aux pesticides, compte tenu du site ou du mode d'action des pesticides*, les énoncés suivants devraient figurer sur l'étiquette de l'insecticide Poncho 600 pour le traitement des semences.

GROUPE	4	INSECTICIDE

Recommandations relatives à la gestion de la résistance
En ce qui a trait à la gestion de la résistance, le Poncho 600 est un insecticide du groupe 4. Toute population d'insectes nuisibles peut abriter des insectes naturellement résistants à ce produit et à d'autres insecticides de ce groupe. Les biotypes résistants peuvent éventuellement finir par prédominer dans la population si ces insecticides sont utilisés de façon répétitive dans le même champ. Il peut exister d'autres mécanismes de résistance indépendants de ce mode d'action, mais qui sont spécifiques à des produits chimiques particuliers, comme un métabolisme plus élevé. Il faudrait mettre en place des stratégies adéquates de gestion de la résistance.

normalisé Iowa à froid (agression par le froid à 10 °C suivi d'un test de germination à 25 °C) et aux essais normalisés en serre sur des sols/sable stériles. L'efficacité a été évaluée par la mesure de la germination et le dénombrement des semences anormales.

Les données présentées montrent que la clothianidine ne cause aucun dommage important par phytotoxicité aux semences et aux plants de maïs aux doses proposées. Cependant, ces données montrent que l'entreposage à long terme pourrait exercer des effets négatifs. Par conséquent, la mise en garde figurant sur l'étiquette, relative à l'effet résiduel sur les semences, est acceptée.

7.3 Observations relatives à des effets indirects non souhaités ou non prévus

7.3.1 Effets sur les cultures subséquentes

S. O.

7.3.2 Effets sur les cultures contiguës

S. O.

7.4 Volet économique

Non évalué

7.5 Pérennité

7.5.1 Recensement des solutions de remplacement

Voici la liste non limitative des autres principales matières actives insecticides présentement homologuées qu'on peut utiliser sur les semences pour lutter contre les organismes nuisibles mentionnés sur le projet d'étiquette du Poncho 600 :

Organisme nuisible	Autres matières actives disponibles pour le traitement des semences	Commentaires
altise (canola et colza)	néonicotinoïdes (acétamipride, imidaclopride, thiaméthoxame)	
chrysomèle des racines du maïs (maïs)	aucune	
altise du maïs (maïs)	imidaclopride	
ver fil-de-fer (maïs)	imidaclopride	

Organisme nuisible	Autres matières actives disponibles pour le traitement des semences	Commentaires
mouche des légumineuses (maïs)	diazinon	
vers blancs (maïs)	aucune	Ce sont de nouveaux ravageurs du maïs au Canada.

7.5.2 Contribution à l'atténuation des risques

La clothianidine pourrait être une solution de remplacement des insecticides organophosphorés dans la lutte contre les organismes nuisibles mentionnés sur le projet d'étiquette du Poncho 600. Avec un mode d'action s'apparentant à ceux d'autres composés chloronicotiniques, la clothianidine est une solution de remplacement du lindane et du diazinon utilisés pour le traitement des semences tel qu'indiqué sur l'étiquette du Poncho 600. Les insecticides organophosphorés et le lindane font présentement l'objet d'une réévaluation par l'ARLA et l'EPA.

7.5.3 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou possible, de la résistance

La clothianidine est un insecticide à large spectre appartenant au groupe des néonicotinoïdes. On pense que ce groupe de substances agit par interférence sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine au niveau du système nerveux des insectes, même si différents composés peuvent avoir des sites de liaison ou récepteurs spécifiques. Voici d'autres néonicotinoïdes insecticides présentement homologués au Canada : acétamipride, imidaclopride et thiaméthoxame. Selon la DIR99-06, *Étiquetage en vue de la gestion de la résistance aux pesticides, compte tenu du site ou du mode d'action des pesticides*, les énoncés suivants devraient figurer sur l'étiquette de l'insecticide Poncho 600 pour le traitement des semences.

GROUPE	4	INSECTICIDE

Recommandations relatives à la gestion de la résistance
En ce qui a trait à la gestion de la résistance, le Poncho 600 est un insecticide du groupe 4. Toute population d'insectes nuisibles peut abriter des insectes naturellement résistants à ce produit et à d'autres insecticides de ce groupe. Les biotypes résistants peuvent éventuellement finir par prédominer dans la population si ces insecticides sont utilisés de façon répétitive dans le même champ. Il peut exister d'autres mécanismes de résistance indépendants de ce mode d'action, mais qui sont spécifiques à des produits chimiques particuliers, comme un métabolisme plus élevé. Il faudrait mettre en place des stratégies adéquates de gestion de la résistance.

Pour retarder l'acquisition de la résistance aux insecticides :

- Lorsque c'est possible, assurer une rotation entre le Poncho 600 ou d'autres insecticides du groupe 4, et des insecticides de différents groupes d'insecticides qui luttent contre les mêmes insectes nuisibles dans un champ.

- L'emploi d'insecticides devrait reposer sur un programme de lutte intégrée (LI) qui inclut le dépistage et des renseignements sur l'emploi antérieur d'insecticides, des pratiques culturales ou biologiques ainsi que d'autres formes de lutte chimique.

- Surveiller l'acquisition de la résistance dans les populations d'insectes nuisibles traités.

- Communiquer avec le spécialiste sur le terrain ou des conseillers agréés en cultures pour obtenir des recommandations supplémentaires relatives à la gestion de la résistance aux pesticides et à la gestion intégrée en fonction de sites et de populations spécifiques d'organismes nuisibles dans la région.

- Pour obtenir plus de renseignements ou pour signaler des cas suspectés de résistance, s'adresser à Bayer CropScience au 1-888-283-6847.

7.6 Conclusions

Des données adéquates sur l'efficacité et la valeur du produit corroborent entièrement les allégations modifiées sur l'étiquette, relatives au traitement des semences aux doses approuvées (voir l'annexe VI, Sommaire de la valeur) pour la lutte contre l'altise sur le canola et le colza, et contre la chrysomèle des racines du maïs, l'altise du maïs, le ver-gris noir, la mouche des légumineuses, le ver fil-de-fer et les vers blancs sur le maïs.

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Pour l'examen de l'insecticide clothianidine et de sa PC Poncho 600, l'ARLA a tenu compte de la Politique fédérale de gestion des substances toxiques (PGST)[1] et a appliqué sa directive réglementaire DIR99-03[2]. Il a été établi que cette matière active et que ce produit ne répondent pas aux critères d'inclusion de la voie 1 de la PGST pour les raisons suivantes :

---

1 La Politique de gestion des substances toxiques est affichée dans le site Web d'Environnement Canada à www.ec.gc.ca/toxics/fr/index.cfm.

2 On peut se procurer la *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*, DIR99-03, en s'adressant au Service des renseignements : 1 800 267-6315 au Canada ou (613) 736-3799 à l'extérieur (des frais d'interurbain s'appliquent); télécopieur : (613) 736-3798.

La clothianidine répond au critère de persistance dans le sol et dans l'eau. Sa demi-vie dans le sol (495 - 990 jours) et dans l'eau (1 732 jours) dépasse la valeur seuil de la voie 1 de la PGST pour le sol et pour l'eau (≥ 182 jours). Selon les valeurs prises par la pression de vapeur et la constante d'Henry, la clothianidine risque peu de se volatiliser. Par conséquent, il n'y a eu pas de déclenchement d'une étude sur la persistance dans l'air. La demi-vie de la clothianidine dans les sédiments est de 37 jours, ce qui est inférieur à la valeur seuil de la PGST pour les sédiments (≥ 365 jours).

La clothianidine n'est pas bioaccumulable. Le log K_{oe} est de 0,7, ce qui est inférieur à la valeur seuil de la voie 1 de la PGST pour le log K_{oe}, qui est ≥ 5.

La toxicité de la clothianidine est décrite dans les sections 3.0 et 6.0.

La clothianidine ne forme aucun produit majeur de transformation qui réponde aux critères d'inclusion de la voie 1 de la PGST.

La MAQT clothianidine ne contient pas de sous-produits ou de microcontaminants répondant aux critères d'inclusion de la voie 1 de la PGST. On ne pense pas que les matières premières contiennent des impuretés d'importance toxicologique et on ne croit pas qu'il s'en produise pendant le procédé de fabrication.

La PC (Poncho 600) ne contient aucun produit de formulation, sous-produit ou microcontaminant dont on sait que ce sont des substances figurant sur la liste de la voie 1 de la PGST. De plus, tous les produits de formulation appartiennent à la liste 3 ou à la liste 4B de l'EPA.

9.0 Décision réglementaire

9.1 Décision réglementaire

L'ARLA a accordé une homologation provisoire à la MAQT clothianidine et à sa préparation commerciale, l'insecticide Poncho 600 pour le traitement des semences, utilisée contre l'altise sur le canola et le colza, contre la chrysomèle des racines du maïs, l'altise du maïs, le ver-gris noir, la mouche des légumineuses, le ver fil-de-fer et les vers blancs sur le maïs, en vertu de l'article 17 du RPA, mais à la condition de présenter les données suivantes :

- Données sur les lots;
- Données sur la stabilité à l'entreposage (chimie du produit);
- Études sur la génotoxicité;
- Études sur l'immunotoxicité sur le plan du développement;
- Étude de dosimétrie passive ou de surveillance biologique;
- Étude au champ sur l'assolement;
- Méthode d'analyse applicable aux sédiments;
- Étude d'hydrolyse à long terme;

- Étude de lessivage;
- Examen de la toxicité aiguë par voie orale pour le bourdon et la mégachile;
- Examen de la toxicité chronique pour les ruches d'abeilles domestiques dans les conditions observées sur le terrain;
- Examen de la toxicité aiguë par voie orale pour le carouge à épaulettes, le moineau domestique et le canard colvert;
- Examen de la toxicité pour les oiseaux sauvages dans les conditions d'utilisation sur le terrain.

Liste des abréviations

AAS	attente avant le semis
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ADN	acide désoxyribonucléique
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ALT	alanine aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate aminotransférase
atm	atmosphère
°C	Celcius
CATM	charge alimentaire théorique maximale
CAS	Chemical Abstracts Service
CE_{25}	concentration entraînant un effet à 25 %
CL_{50}	concentration létale à 50 %
CLHP-UV	chromatographie liquide à haute performance avec détection UV
cm	centimètre
CMM	cote moyenne maximum
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CPG	chromatographie en phase gazeuse
CPL-SM/SM	chromatographie liquide à haute performance avec détection spectrométrique de masse en tandem
CSEO	concentration sans effet observé
CU	catégorie d'utilisation
DAAR	délai d'attente avant récolte
DARf	dose aiguë de référence
DIR	directive d'homologation
DJA	dose journalière admissible
DJMDV	dose journalière moyenne pour la durée de la vie
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DMSO	(méthylsulfinyl)méthane
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
EA	équivalent alimentaire
EPA	United States Environmental Protection Agency
ERU	excès de risque unitaire
É.-U.	États-Unis
F_0	génération parentale
F_1	descendants de la 1ère génération
F_2	descendants de la 2e génération
FDA	United States Food and Drug Administration
FI	facteur d'incertitude
FS	facteur de sécurité
g	gramme
GPC	gain de poids corporel

GTT	Groupe de travail technique
h	heure
ha	hectare
HCl	acide chlorhydrique
HDPE	polyéthylène haute densité
Hgb	hémoglobine
ICP	émission de plasma inductif
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
j	jour
K_d	coefficient d'adsorption
kg	kilogramme
K_{co}	coefficient d'adsorption normalisé en fonction du carbone organique
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol-eau
λ	spectre d'absorption
L	litre
LD	limite de détection
LEACHM	Leaching Estimation And Chemistry Model
LI	lutte intégrée
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m	mètre
m.a.	matière active
MAQT	matière active de qualité technique
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
MG	méthylguanidine
mL	millilitre
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
NAEO	niveau acceptable d'exposition de l'opérateur
nm	nanomètre
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
Pa	Pascal
PAM	*Pesticide Analytical Manual*
p.c.	poids corporel
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
pH	potentiel d'hydrogène
pK_a	constante de dissociation
ppb	parties par milliard
ppm	parties par million
PRDD	projet de décision réglementaire
PRZM/EXAMS	Pesticide Root Zone Model/Exposure Analysis Modelling System
RA	radioactivité appliquée
REG	note réglementaire
RMEC	médiane des résidus en essais contrôlés
RP	résidu préoccupant

RPA	*Règlement sur les produits antiparasitaires*
RRT	résidu radioactif total
S. O.	sans objet
TD_{50}	temps de dissipation à 50 %
TD_{90}	temps de dissipation à 90 %
UV	ultraviolet
µCi	microcurie
µg	microgramme
VLI	validation par un laboratoire indépendant

Annexe I Méthodes d'analyse des résidus

Tableau 1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue (OCDE 2.2.1)

Pour le produit fabriqué à partir de la méthode Takeda :

Produit	Subst. à analyser	N° méthode	Type de méthode	Plage de linéarité (µg/mL)	Récup. moyenne	Écart-type relatif (%)	Méthode
Clothia-nidine	MAQT (TI-435)	6155-119	CLHP/UV à 265 nm	53,7 - 202	100,4	1,3	Acceptable
Clothia-nidine	Principales impuretés	6155-119	CLHP/UV à 265 nm	1 - 10	90,7 - 111,8	2,2 - 37,5	Acceptable

Tableau 2 Méthodes d'analyse de la préparation (OCDE 2.2.2)

Produit	N° méthode	Type de méthode	Plage de récupération (%)	Écart-type relatif (%)	Méthode
Poncho 600	C-64.01-00	CLHP/UV à 280 nm	98,9	0,209	Acceptable

Annexe I Méthodes d'analyse des résidus

Tableau 1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue (OCDE 2.2.1)

Pour le produit fabriqué à partir de la méthode Takeda :

Produit	Subst. à analyser	N° méthode	Type de méthode	Plage de linéarité (µg/mL)	Récup. moyenne	Écart-type relatif (%)	Méthode
Clothianidine	MAQT (TI-435)	6155-119	CLHP/UV à 265 nm	53,7 - 202	100,4	1,3	Acceptable
Clothianidine	Principales impuretés	6155-119	CLHP/UV à 265 nm	1 - 10	90,7 - 111,8	2,2 - 37,5	Acceptable

Tableau 2 Méthodes d'analyse de la préparation (OCDE 2.2.2)

Produit	N° méthode	Type de méthode	Plage de récupération (%)	Écart-type relatif (%)	Méthode
Poncho 600	C-64.01-00	CLHP/UV à 280 nm	98,9	0,209	Acceptable

Tableau 3 Méthodes d'analyse des résidus (OCDE 2.2.3)

Sommaire des données sur la validation des méthodes concernant les résidus de clothianidine et ses produits de transformation dans des matrices édaphiques, aquatiques et végétales								
Matrice	**Conc. de dopage**	**Récup. totale moyenne (%) (n)**					**LQ**	**Méthode**
		Subst. initiale TI-435	**TZNG**	**TZMU**	**MNG**	**TMG**		
Sol	5 - 50 ppb	100,4 (10)	97,2 (10)	96,6 (10)	101,5 (10)	96,4 (10)	5,0 ppb	Acceptée
	Écart-type relatif général (%)	2,11	2,19	3,4	1,49	1,49		
Sédiment	Aucune méthode fournie							Non accepté
Eau	0,05 - 0,5 ppb	86,0 (10)	*NF*	*NF*	*NF*	*NF*	0,05[1] ou 10,0[2] ppb	Acceptée
	Écart-type relatif général (%)	4,6	0,1	*NF*	*NF*	*NF*		
Plante (betterave à sucre)	0,02 - 0,2 ppm	89,5 (10)	*NF*	*NF*	*NF*	*NF*	0,02 ppm	Acceptée
	Écart-type relatif (%)	6,3	*NF*	*NF*	*NF*	*NF*		

NF non fourni
[1] Pour le TI-435
[2] Pour le TZNG

Annexe II Tableaux récapitulatifs - exposition professionnelle

Tableau 1 Exposition unitaire des travailleurs qui traitent les semences (étude Oftanol)

Activité	kg m.a. manutentionnée en moyenne par jour	Exposition unitaire (µg m.a./kg m.a. manutentionnée) [a]					
		cutanée		par inhalation		Total	
		couche unique + gants	+ survêtements	pas d'app. respiratoire	avec app. respiratoire	couche unique + gants	+ survêtement + app. respiratoire
mélange/ chargement	67,9	187,8	177,33	1,49	0,15	189,28	178,48
enduction	67,9	32,33	25,84	0,96	0,1	33,29	25,93
ensachage	67,9	20,43	8,2	0,11	0,01	20,54	8,21
contremaître	67,9	97,52	38,65	0,5	0,05	98,02	38,7

[a] facteur de protection de 75 % pour un survêtement en coton et de 90 % pour un appareil respiratoire

Tableau 2 Exposition unitaire des travailleurs qui traitent les semences (étude Baytan 312 FS)

Activité	kg m.a. manutentionnée en moyenne en 8 h	Exposition unitaire (µg m.a./kg m.a. manutentionnée) [a]					
		cutanée		par inhalation		Total	
		couche unique + gants	+ survêtement	pas d'app. respiratoire	avec app. respiratoire	couche unique + gants	+ survêtement + app. respiratoire
Installations de grande taille							
mélange/ étalonnage	24,2	375,4	99,66	0,16	0,02	375,57	99,67
traitement/ ensachage	28,1	262,66	112,7	14,14	1,41	276,79	114,11
empilage/ étiquetage	12,6	129,32	42,88	4,68	0,47	133,99	43,35
Opération du chariot élévateur	36	13,35	6	1,09	0,11	14,44	6,11
Installations de taille moyenne							
mélange/ étalonnage	12,1	7 411,46	1 872,5	0,09	0,01	7 411,55	1 872,5
ensachage	18,8	82,66	47,76	56,4	5,64	139,06	53,4

Tableau 3 Méthodes d'analyse des résidus (OCDE 2.2.3)

Sommaire des données sur la validation des méthodes concernant les résidus de clothianidine et ses produits de transformation dans des matrices édaphiques, aquatiques et végétales								
Matrice	**Conc. de dopage**	**Récup. totale moyenne (%) (n)**					**LQ**	**Méthode**
		Subst. initiale TI-435	**TZNG**	**TZMU**	**MNG**	**TMG**		
Sol	5 - 50 ppb	100,4 (10)	97,2 (10)	96,6 (10)	101,5 (10)	96,4 (10)	5,0 ppb	Acceptée
	Écart-type relatif général (%)	2,11	2,19	3,4	1,49	1,49		
Sédiment	Aucune méthode fournie							Non accepté
Eau	0,05 - 0,5 ppb	86,0 (10)	*NF*	*NF*	*NF*	*NF*	0,05[1] ou 10,0[2] ppb	Acceptée
	Écart-type relatif général (%)	4,6	0,1	*NF*	*NF*	*NF*		
Plante (betterave à sucre)	0,02 - 0,2 ppm	89,5 (10)	*NF*	*NF*	*NF*	*NF*	0,02 ppm	Acceptée
	Écart-type relatif (%)	6,3	*NF*	*NF*	*NF*	*NF*		

NF non fourni
[1] Pour le TI-435
[2] Pour le TZNG

Annexe II Tableaux récapitulatifs - exposition professionnelle

Tableau 1 Exposition unitaire des travailleurs qui traitent les semences (étude Oftanol)

Activité	kg m.a. manutentionnée en moyenne par jour	Exposition unitaire (µg m.a./kg m.a. manutentionnée) [a]					
		cutanée		par inhalation		Total	
		couche unique + gants	+ survêtements	pas d'app. respiratoire	avec app. respiratoire	couche unique + gants	+ survêtement + app. respiratoire
mélange/ chargement	67,9	187,8	177,33	1,49	0,15	189,28	178,48
enduction	67,9	32,33	25,84	0,96	0,1	33,29	25,93
ensachage	67,9	20,43	8,2	0,11	0,01	20,54	8,21
contremaitre	67,9	97,52	38,65	0,5	0,05	98,02	38,7

[a] facteur de protection de 75 % pour un survêtement en coton et de 90 % pour un appareil respiratoire

Tableau 2 Exposition unitaire des travailleurs qui traitent les semences (étude Baytan 312 FS)

Activité	kg m.a. manutentionnée en moyenne en 8 h	Exposition unitaire (µg m.a./kg m.a. manutentionnée) [a]					
		cutanée		par inhalation		Total	
		couche unique + gants	+ survêtement	pas d'app. respiratoire	avec app. respiratoire	couche unique + gants	+ survêtement + app. respiratoire
Installations de grande taille							
mélange/ étalonnage	24,2	375,4	99,66	0,16	0,02	375,57	99,67
traitement/ ensachage	28,1	262,66	112,7	14,14	1,41	276,79	114,11
empilage/ étiquetage	12,6	129,32	42,88	4,68	0,47	133,99	43,35
Opération du chariot élévateur	36	13,35	6	1,09	0,11	14,44	6,11
Installations de taille moyenne							
mélange/ étalonnage	12,1	7 411,46	1 872,5	0,09	0,01	7 411,55	1 872,5
ensachage	18,8	82,66	47,76	56,4	5,64	139,06	53,4

Activité	kg m.a. manutentionnée en moyenne en 8 h	Exposition unitaire (µg m.a./kg m.a. manutentionnée) [a]					
		cutanée		par inhalation		Total	
		couche unique + gants	+ survêtement	pas d'app. respiratoire	avec app. respiratoire	couche unique + gants	+ survêtement + app. respiratoire
étiquetage/ op. couseuse	19,9	107,83	59,64	135,15	13,52	242,98	73,16
empilage	9,8	104,5	44,75	21,03	2,1	125,53	46,86
Installations de petite taille							
mélange/ étalonnage	12,1	226,19	98,21	0,08	0,01	226,27	98,22
traitement, ensachage, op. couseuse, empilage	1,8	682,13	277,36	230,84	23,08	912,97	300,44

[a] facteur de protection de 75 % pour un survêtement en coton et de 90 % pour un appareil respiratoire

Tableau 3 Exposition unitaire totale et exposition systémique des travailleurs qui traitent des semences[a]

Activité (install.)	Exposition unitaire totale [b] (µg m.a./kg m.a.)		Semences	kg m.a. manutentionnée par jour	Exposition systémique [b] (mg/kg p.c./j)	
	50 %	1 %			50 %	1 %
mélange, chargement, étalonn., enduction (install. typiques)	232	4,81	canola	160	0,53	0,01
			maïs	246	0,82	0,02
toutes les tâches (mélange, chargement, étalonn., traitement, ensachage, empilage) (petites install.)	381	30,3	canola	80	0,44	0,03
			maïs	82	0,45	0,04
ensachage, étiquetage, op. couseuse, empilage (install. typiques)	29,2	4,04	canola	160	0,07	0,01
			maïs	246	0,1	0,02
mélange, chargement, étalonn. (install. typiques) (90e percentile)	578	11,7	canola	160	1,32	0,03
			maïs	246	2,03	0,04
toutes les tâches (mélange, chargement, étalonn., traitement, ensachage, empilage) (petites install.) (90e percentile)	795	69,6	canola	80	0,91	0,08
			maïs	82	0,93	0,08

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

Tableau 4 Marges d'exposition s'appliquant aux travailleurs qui traitent des semences[a]

Activité (install.)	Semences	ME [b]	
		50 %	1 %
Durée intermédiaire d'exposition [c]			
mélange, chargement, étalonn., enduction (install. typiques)	canola	18	890
	maïs	12	580
toutes les tâches (mélange, chargement, étalonn., traitement, ensachage, empilage) (petites install.)	canola	23	280
	maïs	22	280
ensachage, étiquetage, op. couseuse, empilage (install. typiques)	canola	147	1 060
	maïs	96	690
Durée d'exposition aiguë [d]			
mélange, chargement, étalonn. (install. typiques) (90e percentile)	canola	19	940
	maïs	12	610
toutes les tâches (mélange, chargement, étalonn., traitement, ensachage, empilage) (petites install.) (90e percentile)	canola	27	310
	maïs	27	310

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

[c] DSENO pour une durée d'exposition intermédiaire = 9,8 mg/kg p.c./j; ME cible = 300

[d] DSENO pour une durée d'exposition aiguë = 25 mg/kg p.c./j; ME cible = 100

Tableau 5 Dose quotidienne moyenne à vie pour les travailleurs qui traitent des semences[a]

Activité (install.)	Canola		Maïs	
	DJMDV (mg/kg p.c./j) [b]		DJMDV (mg/kg p.c./j) [b]	
	50 %	1 %	50 %	1 %
mélange, chargement, étalonn., enduction (install. typiques)	0,07	0,001	0,11	0,002
toutes les tâches (mélange, chargement, étalonn., traitement, ensachage, empilage) (petites install.)	0,06	0,005	0,06	0,005
ensachage, étiquetage, op. couseuse, empilage (install. typiques)	0,009	0,001	0,01	0,002

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

Activité	kg m.a. manutentionnée en moyenne en 8 h	Exposition unitaire (µg m.a./kg m.a. manutentionnée) [a]					
		cutanée		par inhalation		Total	
		couche unique + gants	+ survêtement	pas d'app. respiratoire	avec app. respiratoire	couche unique + gants	+ survêtement + app. respiratoire
étiquetage/ op. couseuse	19,9	107,83	59,64	135,15	13,52	242,98	73,16
empilage	9,8	104,5	44,75	21,03	2,1	125,53	46,86
Installations de petite taille							
mélange/ étalonnage	12,1	226,19	98,21	0,08	0,01	226,27	98,22
traitement, ensachage, op. couseuse, empilage	1,8	682,13	277,36	230,84	23,08	912,97	300,44

[a] facteur de protection de 75 % pour un survêtement en coton et de 90 % pour un appareil respiratoire

Tableau 3 Exposition unitaire totale et exposition systémique des travailleurs qui traitent des semences[a]

Activité (install.)	Exposition unitaire totale [b] (µg m.a./kg m.a.)		Semences	kg m.a. manutentionnée par jour [c]	Exposition systémique (mg/kg p.c./j)	
	50 %	1 %			50 %	1 %
mélange, chargement, étalonn., enduction (install. typiques)	2,12	4,81	canola	160	0,53	0,01
			maïs	246	0,82	0,02
toutes les tâches (mélange, chargement, étalonn., traitement, ensachage, empilage) (petites install.)	3,81	30,3	canola	80	0,44	0,03
			maïs	82	0,45	0,04
ensachage, étiquetage, op. couseuse, empilage (install. typiques)	29,2	4,04	canola	160	0,07	0,01
			maïs	246	0,1	0,02
mélange, chargement, étalonn. (install. typiques) (90e percentile)	5,78	11,7	canola	160	1,32	0,03
			maïs	246	2,03	0,04
toutes les tâches (mélange, chargement, étalonn., traitement, ensachage, empilage) (petites install.) (90e percentile)	7,95	69,6	canola	80	0,91	0,08
			maïs	82	0,93	0,08

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp. absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

Tableau 4 Marges d'exposition s'appliquant aux travailleurs qui traitent des semences[a]

Activité (install.)	Semences	ME [b]	
		50 %	1 %
Durée intermédiaire d'exposition [c]			
mélange, chargement, étalonn., enduction (install. typiques)	canola	18	890
	maïs	12	580
toutes les tâches (mélange, chargement, étalonn., traitement, ensachage, empilage) (petites install.)	canola	23	280
	maïs	22	280
ensachage, étiquetage, op. couseuse, empilage (install. typiques)	canola	147	1 060
	maïs	96	690
Durée d'exposition aiguë [d]			
mélange, chargement, étalonn. (install. typiques) (90e percentile)	canola	19	940
	maïs	12	610
toutes les tâches (mélange, chargement, étalonn., traitement, ensachage, empilage) (petites install.) (90e percentile)	canola	27	310
	maïs	27	310

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

[c] DSENO pour une durée d'exposition intermédiaire = 9,8 mg/kg p.c./j; ME cible = 300

[d] DSENO pour une durée d'exposition aiguë = 25 mg/kg p.c./j; ME cible = 100

Tableau 5 Dose quotidienne moyenne à vie pour les travailleurs qui traitent des semences[a]

Activité (install.)	Canola		Maïs	
	DJMDV (mg/kg p.c./j) [b]		DJMDV (mg/kg p.c./j) [b]	
	50 %	1 %	50 %	1 %
mélange, chargement, étalonn., enduction (install. typiques)	0,07	0,001	0,11	0,002
toutes les tâches (mélange, chargement, étalonn., traitement, ensachage, empilage) (petites install.)	0,06	0,005	0,06	0,005
ensachage, étiquetage, op. couseuse, empilage (install. typiques)	0,009	0,001	0,01	0,002

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

Tableau 6 Degré de risque de cancer pour les travailleurs qui traitent des semences[a]

Activité (install.)	Canola		Maïs	
	Degré de risque[b]		Degré de risque[b]	
	50 %	1 %	50 %	1 %
mélange, chargement, étalonn., enduction (install. typiques)	$1,6 \times 10^{-4}$	$3,4 \times 10^{-6}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$5,2 \times 10^{-6}$
toutes les tâches (mélange, chargement, étalonn., traitement, ensachage, empilage) (petites install.)	$1,3 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-5}$	$1,4 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-5}$
ensachage, étiquetage, op. couseuse, empilage (install. typiques)	$2,0 \times 10^{-5}$	$2,8 \times 10^{-6}$	$3,1 \times 10^{-5}$	$4,4 \times 10^{-6}$

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

Tableau 7 Évaluations de l'exposition de travailleurs qui sèment des semences traitées[a]

Activité	Exposition unitaire[b] (mg m.a./kg m.a.)		Culture	Exposition systémique[b] (mg/kg p.c./j)	
	50 %	1 %		50 %	1 %
semis	0,213	0,01	canola	0,007	0,0002
			maïs	0,016	0,0004

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

Tableau 8 Marges d'exposition s'appliquant aux travailleurs qui sèment des semences traitées[a]

Activité	Semences	ME[b]	
		50 %	1 %
Durée d'exposition à court terme[c]			
semis de semences traitées	canola	1 400	53 000
	maïs	600	24 000

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

[c] DSENO à court terme = 9,8 mg/kg p.c./j; ME cible = 300

Tableau 9 Dose quotidienne moyenne à vie pour les travailleurs qui sèment des semences traitées[a]

Activité	Canola		Maïs	
	DJMDV (mg/kg p.c./j) [b]		DJMDV (mg/kg p.c./j) [b]	
	50 %	1 %	50 %	1 %
semis de semences traitées	0,0001	0	0,0002	0

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

Tableau 10 Degré de risque de cancer pour les travailleurs qui sèment des semences traitées[a]

Activité	Canola		Maïs	
	Degré de risque [b]		Degré de risque [b]	
	50 %	1 %	50 %	1 %
semis de semences traitées	$2,5 \times 10^{-7}$	$6,2 \times 10^{-9}$	$5,6 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-8}$

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

Tableau 6 Degré de risque de cancer pour les travailleurs qui traitent des semences[a]

Activité (install.)	Canola		Maïs	
	Degré de risque [b]		Degré de risque [b]	
	50 %	1 %	50 %	1 %
mélange, chargement, étalonn., enduction (install. typiques)	$1,6 \times 10^{-4}$	$3,4 \times 10^{-6}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$5,2 \times 10^{-6}$
toutes les tâches (mélange, chargement, étalonn., traitement, ensachage, empilage) (petites install.)	$1,3 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-5}$	$1,4 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-5}$
ensachage, étiquetage, op. couseuse, empilage (install. typiques)	$2,0 \times 10^{-5}$	$2,8 \times 10^{-6}$	$3,1 \times 10^{-5}$	$4,4 \times 10^{-6}$

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

Tableau 7 Évaluations de l'exposition de travailleurs qui sèment des semences traitées[a]

Activité	Exposition unitaire[b] (mg m.a./kg m.a.)		Culture	Exposition systémique[b] (mg/kg p.c./j)	
	50 %	1 %		50 %	1 %
semis	0,213	0,01	canola	0,007	0,0002
			maïs	0,016	0,0004

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

Tableau 8 Marges d'exposition s'appliquant aux travailleurs qui sèment des semences traitées[a]

Activité	Semences	ME [b]	
		50 %	1 %
Durée d'exposition à court terme [c]			
semis de semences traitées	canola	1 400	53 000
	maïs	600	24 000

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

[c] DSENO à court terme = 9,8 mg/kg p.c./j; ME cible = 300

Tableau 9 Dose quotidienne moyenne à vie pour les travailleurs qui sèment des semences traitées[a]

Activité	Canola		Maïs	
	DJMDV (mg/kg p.c./j) [b]		DJMDV (mg/kg p.c./j) [b]	
	50 %	1 %	50 %	1 %
semis de semences traitées	0,0001	0	0,0002	0

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

Tableau 10 Degré de risque de cancer pour les travailleurs qui sèment des semences traitées[a]

Activité	Canola		Maïs	
	Degré de risque [b]		Degré de risque [b]	
	50 %	1 %	50 %	1 %
semis de semences traitées	$2,5 \times 10^{-7}$	$6,2 \times 10^{-8}$	$5,6 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-7}$

[a] avec survêtement sur une chemise à manches longues et un pantalon long, un appareil respiratoire et des gants résistant aux produits chimiques

[b] par hyp., absorption cutanée de 50 % ou de 1 %

Annexe III Sommaire récapitulatif toxicologique

MÉTABOLISME : RAT
Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion : le TI-435 est absorbé rapidement et excrété en 96 h après l'administration d'une dose unique de 2,5 mg/kg p.c. ou de doses orales, répétées de 25 mg/kg p.c., mais à la dose de 250 mg/kg p.c., l'absorption devient biphasique et une saturation est observée. L'excrétion urinaire compte pour 89,2 - 94,6 % de la radioactivité administrée. L'excrétion par les fèces compte pour le reste dans tous les groupes traités (3,8 - 8,6 %). Distribution / organes atteints : l'absorption et la distribution dans tous les organes et tissus de la radioactivité administrée se font rapidement et sont suivies de l'excrétion rapide et du retour à la concentration de fond dans les 24 h dans la plupart des tissus et organes. Du fait que le taux d'absorption et d'élimination est quelque peu plus élevé chez les femelles, il semble exister des différences selon le sexe quant à la cinétique plasmatique. Puisque le fardeau dans les tissus est très faible, ni le TI-435 ni ses métabolites ne semblent faire l'objet d'une importante séquestration. Composés d'importance toxicologique : les métabolites identifiés (principalement des produits de déméthylation oxydative et des produits de l'ouverture du lien azote-carbone entre la fraction nitroimino- et la fraction thiazolyl-) correspondent aux réactions attendues de phase I. Les métabolites majeurs trouvés dans des échantillons composites d'urine sont le TZNG (7 - 12,5 %), le MNG (7,8 - 13,2 %) et le NTG (1,4 - 3,9 % de la dose administrée).
MÉTABOLISME : SOURIS
Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion : le TI-435 est absorbé rapidement et excrété en 168 h après l'administration d'une dose orale unique de 5 mg/kg p.c. L'urine est la principale voie d'excrétion du TI-435, comptant pour 92,4 - 93,7 % de la radioactivité administrée. L'excrétion par les fèces compte pour 5,0 - 6,8 % de la radioactivité administrée. Au bout de 24 h, 89,0 - 91,7 % de la radioactivité administrée est excrétée dans l'urine, 4,9 - 6,2 % dans les fèces. Distribution / organes atteints : La radioactivité résiduelle dans tout tissu 168 h après l'administration du traitement est très inférieure à 1 % de la dose administrée. Par conséquent, ni le TI-435 ni ses métabolites semblent montrer de potentiel de bioaccumulation. Composés d'importance toxicologique : les métabolites majeurs, identifiés dans l'urine comme dans les fèces sont la substance initiale (TI-435) et le TZNG, 1-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)méthyl]-3-nitroguanidine, issu de la N-déméthylation du TI-435.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË – MAQT CLOTHIANIDINE			
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Rats Crl:CD.BR, (5/sexe) 1 758, 2 283, 2 965, 3 850 ou 5 000 mg/kg p.c.	**DL_{50} mâles et femelles > 5 000 mg/kg p.c.**	Signes cliniques à toutes les doses : ataxie, tremblements, fermeture palpébrale, voussure du dos (1 h - 2 j)

Annexe III Sommaire récapitulatif toxicologique

MÉTABOLISME : RAT
Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion : le TI-435 est absorbé rapidement et excrété en 96 h après l'administration d'une dose unique de 2,5 mg/kg p.c. ou de doses orales, répétées de 25 mg/kg p.c., mais à la dose de 250 mg/kg p.c., l'absorption devient biphasique et une saturation est observée. L'excrétion urinaire compte pour 89,2 - 94,6 % de la radioactivité administrée. L'excrétion par les fèces compte pour le reste dans tous les groupes traités (3,8 - 8,6 %). Distribution / organes atteints : l'absorption et la distribution dans tous les organes et tissus de la radioactivité administrée se font rapidement et sont suivies de l'excrétion rapide et du retour à la concentration de fond dans les 24 h dans la plupart des tissus et organes. Du fait que le taux d'absorption et d'élimination est quelque peu plus élevé chez les femelles, il semble exister des différences selon le sexe quant à la cinétique plasmatique. Puisque le fardeau dans les tissus est très faible, ni le TI-435 ni ses métabolites ne semblent faire l'objet d'une importante séquestration. Composés d'importance toxicologique : les métabolites identifiés (principalement des produits de déméthylation oxydative et des produits de l'ouverture du lien azote-carbone entre la fraction nitroimino- et la fraction thiazolyl-) correspondent aux réactions attendues de phase I. Les métabolites majeurs trouvés dans des échantillons composites d'urine sont le TZNG (7 - 12,5 %), le MNG (7,8 - 13,2 %) et le NTG (1,4 - 3,9 % de la dose administrée).
MÉTABOLISME : SOURIS
Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion : le TI-435 est absorbé rapidement et excrété en 168 h après l'administration d'une dose orale unique de 5 mg/kg p.c. L'urine est la principale voie d'excrétion du TI-435, comptant pour 92,4 - 93,7 % de la radioactivité administrée. L'excrétion par les fèces compte pour 5,0 - 6,8 % de la radioactivité administrée. Au bout de 24 h, 89,0 - 91,7 % de la radioactivité administrée est excrétée dans l'urine, 4,9 - 6,2 % dans les fèces. Distribution / organes atteints : La radioactivité résiduelle dans tout tissu 168 h après l'administration du traitement est très inférieure à 1 % de la dose administrée. Par conséquent, ni le TI-435 ni ses métabolites semblent montrer de potentiel de bioaccumulation. Composés d'importance toxicologique : les métabolites majeurs, identifiés dans l'urine comme dans les fèces sont la substance initiale (TI-435) et le TZNG, 1-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)méthyl]-3-nitroguanidine, issu de la N-déméthylation du TI-435.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË – MAQT CLOTHIANIDINE			
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Rats Crl:CD.BR, (5/sexe) 1 758, 2 283, 2 965, 3 850 ou 5 000 mg/kg p.c.	**DL_{50} mâles et femelles > 5 000 mg/kg p.c.**	Signes cliniques à toutes les doses : ataxie, tremblements, fermeture palpébrale, voussure du dos (1 h - 2 j)

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - MAQT CLOTHIANIDINE			
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Souris Crl:CD-1(ICR)BR, 304, 380, 475, 594 ou 742 mg/kg p.c.	**DL_{50} mâles = 389 mg/kg p.c. DL_{50} femelles = 465 mg/kg p.c.**	4/10, 8/10, 8/10 et 10/10 animaux sont morts (2 h-2 jours) aux doses de 380, 475, 594 et 742 mg/kg p.c. TI-435. Signes cliniques de réaction au traitement à toutes les doses : baisse d'activité, fermeture palpébrale, ataxie et tremblements. Autres signes cliniques : tachypnée, léthargie, position en décubitus ventral, secousses musculaires, changements respiratoires, hypothermie. **Toxicité ÉLEVÉE**
Cutanée	Rats Crl:CD.BR, Dose de 24 h de 2 000 mg/kg p.c.	**DL_{50} cutanée pour mâles et femelles > 2 000 mg/kg p.c.**	**Aucune mortalité à la dose limite.** Aucun signe clinique n'a été observé. **FAIBLE toxicité**
Inhalation	Rats Crl:CD.BR (5/sexe) 4,5 h par la tête seulement, à des concentrations de 0 ou de 5,538 mg/L (déterminées par gravimétrie)	**CL_{50} mâles et femelles > 5,538 mg/L**	Signes cliniques : ataxie, paupières mi-closes, voussure du dos et léthargie jusqu'au jour 3 après l'exposition. Pas de mortalité. **FAIBLE toxicité**
Irritation de la peau	Lapins Néo-zélandais blanc Crl:NZW/Kbl.BR, dose de 0,5 g	Pas d'irritation cutanée ou de signes de toxicité pendant la période d'observation. Notation numérique des érythèmes et des œdèmes de 0 chez tous les sujets, pour toutes les durées testées. **Non irritant pour la peau**	
Irritation des yeux	6 lapins Néo-zélandais blanc mâles	Légère chémosis et écoulement oculaire apparents chez tous les sujets peu de temps après l'instillation de la substance à l'essai. Toutes les réactions d'irritation conjonctivale disparues en 24 h après le traitement. **Légèrement irritant pour les yeux**.	
Sensibilisation de la peau (maximization Magnusson-Kligman)	Cobayes Hartley testés à 20 % et 10 %		Négatif
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - PC [Poncho 600]			
Orale, dans l'eau déminéralisée	Rats Wistar (HsdCpb:WU) 200, 500 ou 2 000 mg/kg p.c.	**DL_{50} > 500 mg/kg p.c. et < 1 000 mg/kg p.c.**	Baisse de réactivité, état spasmodique, respiration laborieuse, paupières fermées, tremblements transitoires **AVERTISSEMENT – POISON**

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - PRÉPARATION COMMERCIALE [Poncho 600]			
Orale, dans l'eau déminéralisée	Rats Crl:WI(HAN)BR (6/sexe), 200, 500 ou 2 000 mg/kg p.c.	**DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. (mâles) et DL_{50} = 2 000 mg/kg p.c. (femelles)** **Complémentaire** La préparation testée diffère du Poncho 600 qui est proposé pour l'homologation. Pour cette raison, les résultats de cette étude n'ont pas été utilisés à des fins réglementaires.	
Cutanée	Rats Wistar (HsdCpb:WU) 5/sexe 4 000 mg/kg p.c.		Tous les sujets ont franchi la période d'observation sans présenter de signes cliniques associés au traitement.
Inhalation	Rats Wistar (HsdCpb:WU) 5/sexe 2,6 mg/L	**CL_{50} > 2,6 mg/L**	Aucune mortalité d'observée. Bradypnée, respiration laborieuse, horripilation, fourrure à l'aspect négligé, associés au traitement chez tous les sujets. (0 à 3 jours chez les mâles)
Irritation cutanée	Lapins Hymalaïens mâles, traitement de 0,5 mL		Aucun signe clinique de toxicité. Pas d'érythèmes ou d'œdèmes cutanés chez aucun animal à aucun moment.
Irritation oculaire	Lapins Hymalaïens mâles, traitement de 0,1 mL		Les cotes d'opacité cornéenne, de dommages iridiens, d'œdème et d'érythème conjonctivaux ont toutes la valeur 0 à toutes les périodes d'observation.
Sensibilisation de la peau (méthode par pièces de Buehler)	Cobayes (Hsd Poc:DH), doses d'induction et de provocation de 0,5 mL		Négatif
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - MÉTABOLITES ET INTERMÉDIAIRES			
Orale, dans une solution aqueuse de carboxyméthyl-cellulose	Rats HsdCpb:WU Wistar (3/sexe) à qui on a administré le TI-435-CCMT-produit d'addition à 2 000 mg/kg p.c.	Intermédiaire	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c.
Orale, à 2 % dans une solution aqueuse de Cremophor EL	Rats HsdCpb:WU Wistar (3/sexe) à qui on a administré le TI-435-hexahydropyrimidine (99,5 %) à la dose de 2 000 mg/kg p.c.	Intermédiaire	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. pas de signes cliniques de toxicité

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - MAQT CLOTHIANIDINE			
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Souris Crl:CD-1(ICR)BR, 304, 380, 475, 594 ou 742 mg/kg p.c.	**DL_{50} mâles = 389 mg/kg p.c.** **DL_{50} femelles = 465 mg/kg p.c.**	4/10, 8/10, 8/10 et 10/10 animaux sont morts (2 h-2 jours) aux doses de 380, 475, 594 et 742 mg/kg p.c. TI-435. Signes cliniques de réaction au traitement à toutes les doses : baisse d'activité, fermeture palpébrale, ataxie et tremblements. Autres signes cliniques : tachypnée, léthargie, position en décubitus ventral, secousses musculaires, changements respiratoires, hypothermie. **Toxicité ÉLEVÉE**
Cutanée	Rats Crl:CD.BR, Dose de 24 h de 2 000 mg/kg p.c.	**DL_{50} cutanée pour mâles et femelles > 2 000 mg/kg p.c.**	**Aucune mortalité à la dose limite.** Aucun signe clinique n'a été observé. **FAIBLE toxicité**
Inhalation	Rats Crl:CD.BR (5/sexe) 4,5 h par la tête seulement, à des concentrations de 0 ou de 5,538 mg/L (déterminées par gravimétrie)	**CL_{50} mâles et femelles > 5,538 mg/L**	Signes cliniques : ataxie, paupières mi-closes, voussure du dos et léthargie jusqu'au jour 3 après l'exposition. Pas de mortalité. **FAIBLE toxicité**
Irritation de la peau	Lapins Néo-zélandais blanc Crl:NZW/KbI.BR, dose de 0,5 g	Pas d'irritation cutanée ou de signes de toxicité pendant la période d'observation. Notation numérique des érythèmes et des œdèmes de 0 chez tous les sujets, pour toutes les durées testées. **Non irritant pour la peau**	
Irritation des yeux	6 lapins Néo-zélandais blanc mâles	Légère chémosis et écoulement oculaire apparents chez tous les sujets peu de temps après l'instillation de la substance à l'essai. Toutes les réactions d'irritation conjonctivale disparues en 24 h après le traitement. **Légèrement irritant pour les yeux.**	
Sensibilisation de la peau (maximization Magnusson-Kligman)	Cobayes Hartley testés à 20 % et 10 %		Négatif
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - PC [Poncho 600]			
Orale, dans l'eau déminéralisée	Rats Wistar (HsdCpb:WU) 200, 500 ou 2 000 mg/kg p.c.	**DL_{50} > 500 mg/kg p.c. et < 1 000 mg/kg p.c.**	Baisse de réactivité, état spasmodique, respiration laborieuse, paupières fermées, tremblements transitoires **AVERTISSEMENT – POISON**

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - PRÉPARATION COMMERCIALE [Poncho 600]			
Orale, dans l'eau déminéralisée	Rats Crl:WI(HAN)BR (6/sexe), 200, 500 ou 2 000 mg/kg p.c.	**DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. (mâles) et DL_{50} = 2 000 mg/kg p.c. (femelles)** **Complémentaire** La préparation testée diffère du Poncho 600 qui est proposé pour l'homologation. Pour cette raison, les résultats de cette étude n'ont pas été utilisés à des fins réglementaires.	
Cutanée	Rats Wistar (HsdCpb:WU) 5/sexe 4 000 mg/kg p.c.		Tous les sujets ont franchi la période d'observation sans présenter de signes cliniques associés au traitement.
Inhalation	Rats Wistar (HsdCpb:WU) 5/sexe 2,6 mg/L	**CL_{50} > 2,6 mg/L**	Aucune mortalité d'observée. Bradypnée, respiration laborieuse, horripilation, fourrure à l'aspect négligé, associés au traitement chez tous les sujets. (0 à 3 jours chez les mâles)
Irritation cutanée	Lapins Hymalaïens mâles, traitement de 0,5 mL		Aucun signe clinique de toxicité. Pas d'érythèmes ou d'œdèmes cutanés chez aucun animal à aucun moment.
Irritation oculaire	Lapins Hymalaïens mâles, traitement de 0,1 mL		Les cotes d'opacité cornéenne, de dommages iridiens, d'œdème et d'érythème conjonctivaux ont toutes la valeur 0 à toutes les périodes d'observation.
Sensibilisation de la peau (méthode par pièces de Buehler)	Cobayes (Hsd Poc:DH), doses d'induction et de provocation de 0,5 mL		Négatif
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - MÉTABOLITES ET INTERMÉDIAIRES			
Orale, dans une solution aqueuse de carboxyméthyl-cellulose	Rats HsdCpb:WU Wistar (3/sexe) à qui on a administré le TI-435-CCMT-produit d'addition à 2 000 mg/kg p.c.	Intermédiaire	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c.
Orale, à 2 % dans une solution aqueuse de Cremophor EL	Rats HsdCpb:WU Wistar (3/sexe) à qui on a administré le TI-435-hexahydropyrimidine (99,5 %) à la dose de 2 000 mg/kg p.c.	Intermédiaire	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. pas de signes cliniques de toxicité

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - MÉTABOLITES ET INTERMÉDIAIRES			
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Rats Crl:CD.BR (5/sexe) à qui on a administré la méthyl-guanidine (MG) (98,8 % m.a.) aux doses de 260, 355, 435, 530 ou 650 mg/kg p.c.	Métabolite	DL_{50} mâles = 550 mg/kg p.c. DL_{50} femelles = 446 mg/kg p.c.
Orale, dans le polyéthylèneglycol 400	Rats HsdCpb:WU Wistar (3/sexe) à qui on a administré le TI-435-Triazan (956 %), à la dose de 2 000 mg/kg p.c.	Intermédiaire	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Aucun signe clinique de toxicité
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Rats Crl:CD.BR (5/sexe) à qui on a administré le TZMU (99,3 % métabolite) aux doses de 920, 1 152, 1 440, 1 800 ou 2 250 mg/kg p.c.	DL_{50} orale mâles = 1 424 mg/kg p.c. DL_{50} orale femelles = 1 282 mg/kg p.c. Mortalité entre 4,5 h et 2 jours après le traitement. Signes cliniques de toxicité : démarche plantigrade anormale (écrasement), voussure du dos, horripilation, ataxie, position en décubitus ventral, flaccidité, vasodilation et respiration irrégulière	
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Rats Crl:CD.BR, (5/sexe) à qui on a administré le métabolite TZNG aux doses de 1 125, 1 350 ou 1 450 mg/kg p.c.		DL_{50} orale mâles > 1 450 mg/kg p.c. DL_{50} orale femelles = 1 481 mg/kg p.c. Il s'est produit de la mortalité entre le deuxième et le cinquième jour suivant le traitement. Signes cliniques de toxicité : léthargie, fermeture palprébale, démarche avec déformation de la voûte plantaire, voussure du dos et horripilation.
Irritation cutanée	Lapins Hymalaïens exposés par voie cutanée à 0,5 g de TI-435-CCMT-produit d'addition (99,4 %)	Intermédiaire	Pas d'irritation cutanée ou de signe de toxicité
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Rats Crl:CD.BR (5/groupe) à qui on a administré une dose unique par gavage du métabolite TMG (98,6 % m.a.) aux doses de 225, 550, 650 ou 1 100 mg/kg p.c.		DL_{50} orale mâles < 550 mg/kg p.c. DL_{50} orale femelles = 567 mg/kg p.c. Il s'est produit de la mortalité entre la première h et le jour 2 suivant le traitement. Signes cliniques : léthargie, fermeture palprébale, tremblements, secousses musculaires, respiration laborieuse ou rapide et position en décubitus ventral

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - MÉTABOLITES ET INTERMÉDIAIRES			
Orale, dans l'huile de maïs	Rats Crl:CD.BR (5/sexe) à qui on a administré une dose unique par gavage du métabolite BN0230M (94,4 % m.a.) de 2 000 mg/kg p.c.		DL_{50} orale mâles > 2 000 mg/kg p.c. DL_{50} orale femelles > 2 000 mg/kg p.c. Mâles : respiration altérée entre 15 minutes et 1 h 45 après le traitement
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Rats Crl:CD(SD)IGS.BR (5/sexe) à qui on a administré une dose orale unique de BN0335E2 de 2 000 mg/kg p.c.		DL_{50} orale mâles > 2 000 mg/kg p.c. DL_{50} orale femelles > 2 000 mg/kg p.c. Aucune mortalité ni aucun signe clinique de toxicité
Irritation cutanée	Lapins Hymalaïens exposés par voie cutanée à 0,5 g de TI-435-Triazan (95,6 %)	Intermédiaire	Pas d'irritation cutanée ou de signe de toxicité CMM = 0
Irritation oculaire	Lapins Hymalaïens exposés par instillation oculaire à une dose de 100 mg de TI-435-Triazan (95,6 %)	Intermédiaire	Aucune réaction oculaire à aucun moment
Irritation oculaire	Lapins Hymalaïens exposés par instillation oculaire à une dose de 100 mg de TI-435-CCMT-produit d'addition (99,4 %)	Intermédiaire	Aucune réaction oculaire à aucun moment

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - MÉTABOLITES ET INTERMÉDIAIRES			
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Rats Crl:CD.BR (5/sexe) à qui on a administré la méthyl-guanidine (MG) (98,8 % m.a.) aux doses de 260, 355, 435, 530 ou 650 mg/kg p.c.	Métabolite	DL_{50} mâles = 550 mg/kg p.c. DL_{50} femelles = 446 mg/kg p.c.
Orale, dans le polyéthylèneglycol 400	Rats HsdCpb:WU Wistar (3/sexe) à qui on a administré le TI-435-Triazan (956 %), à la dose de 2 000 mg/kg p.c.	Intermédiaire	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Aucun signe clinique de toxicité
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Rats Crl:CD.BR (5/sexe) à qui on a administré le TZMU (99,3 % métabolite) aux doses de 920, 1 152, 1 440, 1 800 ou 2 250 mg/kg p.c.	DL_{50} orale mâles = 1 424 mg/kg p.c. DL_{50} orale femelles = 1 282 mg/kg p.c. Mortalité entre 4,5 h et 2 jours après le traitement. Signes cliniques de toxicité : démarche plantigrade anormale (écrasement), voussure du dos, horripilation, ataxie, position en décubitus ventral, flaccidité, vasodilation et respiration irrégulière	
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Rats Crl:CD.BR, (5/sexe) à qui on a administré le métabolite TZNG aux doses de 1 125, 1 350 ou 1 450 mg/kg p.c.		DL_{50} orale mâles > 1 450 mg/kg p.c. DL_{50} orale femelles = 1 481 mg/kg p.c. Il s'est produit de la mortalité entre le deuxième et le cinquième jour suivant le traitement. Signes cliniques de toxicité : léthargie, fermeture palprébale, démarche avec déformation de la voûte plantaire, voussure du dos et horripilation.
Irritation cutanée	Lapins Hymalaïens exposés par voie cutanée à 0,5 g de TI-435-CCMT-produit d'addition (99,4 %)	Intermédiaire	Pas d'irritation cutanée ou de signe de toxicité
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Rats Crl:CD.BR (5/groupe) à qui on a administré une dose unique par gavage du métabolite TMG (98,6 % m.a.) aux doses de 225, 550, 650 ou 1 100 mg/kg p.c.		DL_{50} orale mâles < 550 mg/kg p.c. DL_{50} orale femelles = 567 mg/kg p.c. Il s'est produit de la mortalité entre la première h et le jour 2 suivant le traitement. Signes cliniques : léthargie, fermeture palprébale, tremblements, secousses musculaires, respiration laborieuse ou rapide et position en décubitus ventral

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË - MÉTABOLITES ET INTERMÉDIAIRES			
Orale, dans l'huile de maïs	Rats Crl:CD.BR (5/sexe) à qui on a administré une dose unique par gavage du métabolite BN0230M (94,4 % m.a.) de 2 000 mg/kg p.c.		DL_{50} orale mâles > 2 000 mg/kg p.c. DL_{50} orale femelles > 2 000 mg/kg p.c. Mâles : respiration altérée entre 15 minutes et 1 h 45 après le traitement
Orale, à 5 % dans une solution aqueuse de gomme arabique	Rats Crl:CD(SD)IGS.BR (5/sexe) à qui on a administré une dose orale unique de BN0335E2 de 2 000 mg/kg p.c.		DL_{50} orale mâles > 2 000 mg/kg p.c. DL_{50} orale femelles > 2 000 mg/kg p.c. Aucune mortalité ni aucun signe clinique de toxicité
Irritation cutanée	Lapins Hymalaïens exposés par voie cutanée à 0,5 g de TI-435-Triazan (95,6 %)	Intermédiaire	Pas d'irritation cutanée ou de signe de toxicité CMM = 0
Irritation oculaire	Lapins Hymalaïens exposés par instillation oculaire à une dose de 100 mg de TI-435-Triazan (95,6 %)	Intermédiaire	Aucune réaction oculaire à aucun moment
Irritation oculaire	Lapins Hymalaïens exposés par instillation oculaire à une dose de 100 mg de TI-435-CCMT-produit d'addition (99,4 %)	Intermédiaire	Aucune réaction oculaire à aucun moment

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ À COURT TERME ET SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE (RAT)			
Cutanée de 28 jours	Rats Crl:CD(SD)IGS BR (10/sexe/groupe) exposés à 0, 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c./j	**DMENO (mâles) = 1 000 mg/kg p.c./j** **DSENO (mâles) = 300 mg/kg p.c./j** **DSENO (femelles) = 1 000 mg/kg p.c./j**	1 000 mg/kg p.c. ↓ gain poids corporel (GPC) (mâles)
Alimentaire de 28 jours	Rats Crl:CD BR rats (5/sexe/groupe) exposés à 0, 1 250, 2 500, 5 000 ou 7 500 ppm (équivalant à 120/137, 249/228, 475/454, 602/689 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 2 500 ppm (249/228 mg/kg p.c./j)** **DSENO = 1 250 ppm (120/137 mg/kg p.c. /j)**	≥ 2 500 ppm : ↓ consomm. d'aliments, équival. alimentaire de la p.c. (EA) et GPC (mâles/femelles) ≥ 5 000 ppm : paupières mi-closes, thymus de petite taille, ↓ cellularité subst. médullaire (thymus) (mâles/femelles), ↓ réticulocytes, neutrophiles et leucocytes, ↑azote uréique sanguin, atrophie testiculaire, ↓cellularité de la pulpe blanche (rate) (mâles) ↓ poids thymus, ↑ ALT (femelles) 7 500 ppm : coloration en brun du museau, involution (thymus), ↑ AST (mâles/femelles) ↓ lymphocytes, basophiles, monocytes, éosinophiles et leucocytes, ↓poids thymus (mâles) ↓ réticulocytes, ↑azote uréique sanguin (femelles)
Alimentaire de 90 jours	Rats Sprague-Dawley (10/sexe/groupe) exposés à 0, 100, 250, 1 250 ou 2 500 ppm (équivalant à 7,7/9,4, 19,7/24,0, 96/119 et 189/232 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DSENO/DMENO non établies**	≥ 250 ppm : ↓ leucocytes (mâles) ≥ 1 250 ppm : ↓ GPC, ↑ poids rate, poumons, utérus et ovaires (femelles) ≥ 2 500 ppm : ↓ consomm. d'aliments, et GPC, ↑ poids foie (mâles/femelles); ↑ poids surrénales et coeur (femelles) **Complémentaire**
Alimentaire de 90 jours	Rats Sprague-Dawley (15/sexe/groupe) exposés à 0, 150, 500 ou 3 000 ppm (équivalant à 9,0/10,9, 27,9/34,0 et 202,0/254,2 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 3 000 ppm (202/254,2 mg/kg p.c./j)** **DSENO = 500 ppm (27,9/34,0 mg/kg p.c./j)**	3 000 ppm : ↓p.c. et GPC (mâles/femelles) N-déméthylase (↑32 %), o-déméthylase (↑ 50 %), éthoxyrésorufine o-déséthylase (↑ 127 %), et pentoxyrésorufine o-désalkylase (↑ 211 %) (mâles)

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ À COURT TERME ET SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE (RAT)			
Alimentaire de 2 ans	Rats Crl:CD®(SD)BR VAF/Plus® (80/sexe/groupe) exposés à 0, 150, 500, 1 500 ou 3 000 ppm (équivalant à 0/0, 8,1/9,7, 27,4/32,5, 82,0/97,8 et 156,5/193,4 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 1 500 ppm (82,0/97,8 mg/kg p.c./j)** **DSENO = 500 ppm (27,4/32,5 mg/kg p.c./j)**	≥ 1 500 ppm : ↑ congestion hépatique et formations granulaires dans les reins (mâles) ↓ p.c. et consomm. d'aliments, ↑ altération des foyers éosinophiles hépatocellulaires, ↑ infiltration lympho-histiocytaire, hyperplasie glandulaire interstitielle des ovaires (femelles) 3 000 ppm : ↓ p.c. et consomm. d'aliments,↑ minéralisation au niveau rénal (bassinet), calculs et hyperplasie cellulaire transitionnelle, foie marbré, ↑ altération des foyers éosinophiles hépatocellulaires, ↑ œdèmes et hémorragies stomacaux (mâles), ↑ angiectasie au niveau du bassinet et des tubes collecteurs, ↑ poids reins, foie et poumons, ↑ inflammation pulmonaire, ↑ hyperplasie épithéliale thymique, ↑ érosion et œdème au niveau de l'estomac glandulaire, ↑ congestion utérus, ↑ angiectasie pituitaire, ↑ kystes vésicule thyroïdienne (femelles) ≥ 1 500 ppm : ↑ adénome des cellules C thyroïdiennes (femelles) 7 (9 %), 13 (16 %), 9 (11 %), 17** (21 %), 16** (20 %) (c.h. 8,8 – 12 %) ** = $p < 0,05$
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE ET À COURT TERME (CHIEN)			
Alimentaire de 28 jours	Chiens Beagle (3/sexe/groupe) 0, 1 250, 2 500 ou 5 000 ppm (équivalant à 0/0, 34,3/35,8, 36,9/53,5, 62,4/57,4 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 2 500 ppm (36,9/53,5 mg/kg p.c./j)** **DSENO = 1 250 ppm (34,3/35,8 mg/kg p.c./j)**	≥ 2 500 ppm : mortalité (2/6), ↓ consomm. d'aliments et GPC, ↓ leucocytes, ↓ lymphocytes,↓ neutrophiles, ↓ plaquettes, ↓ ALT, ↓ protéines, ↓ albumine, anémie, congestion des selles., hypocellularité et hémorragies, appauvrissement lymphe splénique, iléon, thymus et ganglions mésentériques (mâles/femelles) 5 000 ppm : mortalité totale
Alimentaire de 90 jours	Chiens Beagle (4/sexe/groupe) 0, 325, 650, 1 500 ou 2 250 ppm (0/0, 9,2/9,6, 19,3/21,2, 40,9/42,1 et 58,2/61,8 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 1 500 ppm (40,9 mg/kg p.c./j) (mâles)** **DMENO = 2 250 ppm (61,8 mg/kg p.c./j) (femelles)** **DSENO = 650 ppm (19,3 mg/kg p.c./j)**	≥ 1 500 ppm : minceur, ↓ p.c. et GPC, anémie (mâles/femelles) 2 250 ppm : ↓ lymphocytes, ↓ leucocytes, ↓ ALT, ↓ neutrophiles, ↓ protéines totales et ↓ albumine (femelles)

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ À COURT TERME ET SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE (RAT)			
Cutanée de 28 jours	Rats Crl:CD(SD)IGS BR (10/sexe/groupe) exposés à 0, 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c./j	**DMENO (mâles) = 1 000 mg/kg p.c./j** **DSENO (mâles) = 300 mg/kg p.c./j** **DSENO (femelles) = 1 000 mg/kg p.c./j**	1 000 mg/kg p.c. ↓ gain poids corporel (GPC) (mâles)
Alimentaire de 28 jours	Rats Crl:CD BR rats (5/sexe/groupe) exposés à 0, 1 250, 2 500, 5 000 ou 7 500 ppm (équivalant à 120/137, 249/228, 475/454, 602/689 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 2 500 ppm (249/228 mg/kg p.c./j)** **DSENO = 1 250 ppm (120/137 mg/kg p.c. /j)**	≥ 2 500 ppm : ↓ consomm. d'aliments, équival. alimentaire de la p.c. (EA) et GPC (mâles/femelles) ≥ 5 000 ppm : paupières mi-closes, thymus de petite taille, ↓ cellularité subst. médullaire (thymus) (mâles/femelles), ↓ réticulocytes, neutrophiles et leucocytes, ↑azote uréique sanguin, atrophie testiculaire, ↑cellularité de la pulpe blanche (rate) (mâles) ↓ poids thymus, ↑ ALT (femelles) 7 500 ppm : coloration en brun du museau, involution (thymus), ↑ AST (mâles/femelles) ↓ lymphocytes, basophiles, monocytes, éosinophiles et leucocytes, ↓poids thymus (mâles) ↓ réticulocytes, ↑azote uréique sanguin (femelles)
Alimentaire de 90 jours	Rats Sprague-Dawley (10/sexe/groupe) exposés à 0, 100, 250, 1 250 ou 2 500 ppm (équivalant à 7,7/9,4, 19,7/24,0, 96/119 et 189/232 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DSENO/DMENO non établies**	≥ 250 ppm : ↓ leucocytes (mâles) ≥ 1 250 ppm : ↓ GPC, ↑ poids rate, poumons, utérus et ovaires (femelles) ≥ 2 500 ppm : ↓ consomm. d'aliments, et GPC, ↑ poids foie (mâles/femelles); ↑ poids surrénales et coeur (femelles) **Complémentaire**
Alimentaire de 90 jours	Rats Sprague-Dawley (15/sexe/groupe) exposés à 0, 150, 500 ou 3 000 ppm (équivalant à 9,0/10,9, 27,9/34,0 et 202,0/254,2 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 3 000 ppm (202/254,2 mg/kg p.c./j)** **DSENO = 500 ppm (27,9/34,0 mg/kg p.c./j)**	3 000 ppm : ↓p.c. et GPC (mâles/femelles) N-déméthylase (↑ 32 %), o-déméthylase (↑ 50 %), éthoxyrésorufine o-déséthylase (↑ 127 %), et pentoxyrésorufine o-désalkylase (↑ 211 %) (mâles)

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ À COURT TERME ET SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE (RAT)			
Alimentaire de 2 ans	Rats Crl:CD®(SD)BR VAF/Plus® (80/sexe/groupe) exposés à 0, 150, 500, 1 500 ou 3 000 ppm (équivalant à 0/0, 8,1/9,7, 27,4/32,5, 82,0/97,8 et 156,5/193,4 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 1 500 ppm (82,0/97,8 mg/kg p.c./j)** **DSENO = 500 ppm (27,4/32,5 mg/kg p.c./j)**	≥ 1 500 ppm : ↑ congestion hépatique et formations granulaires dans les reins (mâles) ↓ p.c. et consomm. d'aliments, ↑ altération des foyers éosinophiles hépatocellulaires, ↑ infiltration lympho-histiocytaire, hyperplasie glandulaire interstitielle des ovaires (femelles) 3 000 ppm : ↓ p.c. et consomm. d'aliments,↑ minéralisation au niveau rénal (bassinet), calculs et hyperplasie cellulaire transitionnelle, foie marbré, ↑ altération des foyers éosinophiles hépatocellulaires, ↑ œdèmes et hémorragies stomacaux (mâles), ↑ angiectasie au niveau du bassinet et des tubes collecteurs, ↑ poids reins, foie et poumons, ↑ inflammation pulmonaire, ↑ hyperplasie épithéliale thymique, ↑ érosion et œdème au niveau de l'estomac glandulaire, ↑ congestion utérus, ↑ angiectasie pituitaire, ↑ kystes vésicule thyroïdienne (femelles) ≥ 1 500 ppm : ↑ adénome des cellules C thyroïdiennes (femelles) 7 (9 %), 13 (16 %), 9 (11 %), 17** (21 %), 16** (20 %) (c.h. 8,8 – 12 %) ** = $p < 0,05$
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE ET À COURT TERME (CHIEN)			
Alimentaire de 28 jours	Chiens Beagle (3/sexe/groupe) 0, 1 250, 2 500 ou 5 000 ppm (équivalant à 0/0, 34,3/35,8, 36,9/53,5, 62,4/57,4 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 2 500 ppm (36,9/53,5 mg/kg p.c./j)** **DSENO = 1 250 ppm (34,3/35,8 mg/kg p.c./j)**	≥ 2 500 ppm : mortalité (2/6), ↓ consomm. d'aliments et GPC, ↓ leucocytes, ↓ lymphocytes,↓ neutrophiles, ↓ plaquettes, ↓ ALT, ↓ protéines, ↓ albumine, anémie, congestion des selles., hypocellularité et hémorragies, appauvrissement lymphe splénique, iléon, thymus et ganglions mésentériques (mâles/femelles) 5 000 ppm : mortalité totale
Alimentaire de 90 jours	Chiens Beagle (4/sexe/groupe) 0, 325, 650, 1 500 ou 2 250 ppm (0/0, 9,2/9,6, 19,3/21,2, 40,9/42,1 et 58,2/61,8 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 1 500 ppm (40,9 mg/kg p.c./j) (mâles)** **DMENO = 2 250 ppm (61,8 mg/kg p.c./j) (femelles)** **DSENO = 650 ppm (19,3 mg/kg p.c./j)**	≥ 1 500 ppm : minceur, ↓ p.c. et GPC, anémie (mâles/femelles) 2 250 ppm : ↓ lymphocytes, ↓ leucocytes, ↓ ALT, ↓ neutrophiles, ↓ protéines totales et ↓ albumine (femelles)

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE ET À COURT TERME (CHIEN)			
Alimentaire de 12 mois	Chiens Beagle (4/sexe/groupe) 0, 325, 650, 1 500 ou 2 000 ppm (0/0, 4,8/8,5, 16,6/15,0, 36,3/40,1 et 46,4/52,9 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 2 000 ppm (52,9 mg/kg p.c./j) (femelles)** **DSENO = 2 000 ppm (46,4 mg/kg p.c./j) (mâles)** **DSENO = 1 500 ppm 40,1 mg/kg p.c./j) (femelles)**	≥ 1 500 ppm : ↓(ALT) (mâles/femelles) (non nocif) 2 000 ppm : anémie (femelles)
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE ET À COURT TERME (SOURIS)			
Alimentaire de 28 jours	Souris Crl:CD-1(ICR)BR (6/sexe/groupe) 0, 500, 1 000, 2 000 ou 4 000 ppm (0, 90/122, 190/248, 383/491 et 683/619 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 500 ppm (90/122 mg/kg p.c./j)** **DSENO non établie**	≥ 500 ppm : ↓ consomm. d'aliments (mâles/femelles), ↑ poids poumons (femelles) ≥ 1 000 ppm : ↓ EA (mâles/femelles), ↑ neutrophiles (mâles) ≥ 2 000 ppm : minceur et voussure du dos, ↓ p.c. et ↓ GPC, ↓ poids foie, rate, reins, ↑ poids surrénales (mâles/femelles) mortalité, ↑ AST, ↓ poids poumons et coeur, ↑ poids hypophyse (mâles) ↑ éosinophiles, ↑ ALT, ↓ glucose, ↓ triglycérides, atrophie pulpe rouge de la rate, ↓ poids hypophyse, thymus et ovaires, ↑ poids thyroïde et poumons (femelles) 4 000 ppm : mortalité, léthargie, tremblements de tout le corps, démarche instable, anomalies rate (mâles/femelles) ↓ hématocrite, Hgb, hématies et lymphocytes, ↓ colloïdes dans prostate et vésicules séminales, atrophie testiculaire (mâles), congestion poumons et surrénales, vésicules biliaires distendues, rates petites et pâles (femelles)
Alimentaire de 90 jours	Souris Crl:CD-1(ICR)BR (10/sexe/groupe) 0, 100, 500, 1 000 ou 1 500 ppm (0, 16/22, 82/107, 160/207 et 263/329 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DSENO/DMENO non établies**	≥ 500 ppm : ↓ poids reins (mâles), résultats biochimiques défavorables (femelles), ≥ 1 000 ppm : ↓ GPC (mâles/femelles), ↓ poids reins (femelles) ≥ 1 500 ppm : ↑ cris (mâles/femelles), ↓ poids poumons, ↑ incidence corps jaunes et follicules peu abondants, ↑ saillie glandes endométriales (femelles), ↑ poids épididyme (mâles) **Complémentaire**

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE ET À COURT TERME (SOURIS)			
Alimentaire de 78 jours	Souris Crl:CD-1®(ICR)BR VAF/Plus® (50/sexe/groupe) 0, 100, 350, 1 250 ou 2 000/1 800 ppm (équivalant à 0, 13,5/17,0, 47,2/65,1, 171,4/215,9 et 254,1/322,3 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 1 250 ppm (171,4/215,9 mg/kg p.c./j)** **DSENO = 350 ppm (47,2/65,1 mg/kg p.c./j)**	≥1 250 ppm : ↑ cris (mâles/femelles), ↓ p.c. et GPC (femelles) 2 000/1 800 ppm : ↓ consomm. d'aliments et EA (mâles/femelles) ↓ p.c., GPC (mâles) ↓ survie, ↑ congestion poumons et cortex surrénalien, ↑ hyperplasie fibromusculaire au niveau du col de l'utérus (femelles)
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUR LES PLANS DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
1ère génération, reproduction	Rats Sprague-Dawley (20/sexe/groupe) 0, 50, 100, 500 ou 1 000 ppm (0, 2,9/3,4, 5,8/6,6, 29,1/34,2 et 58,9/68,6 mg/kg p.c./j [mâles/femelles]))	**Pas de DMENO établie** **DSENO = 1 000 ppm (58,9/68,6 mg/kg p.c./j) (mâles/femelles)**	Aucun effet associé au traitement
Multiples générations	Rats Sprague-Dawley (30/sexe/groupe) 0, 150, 500 ou 2 500 ppm	**Tox. chez les parents DMENO = 2 500 ppm (163,4/ 188,8 mg/kg p.c./j) (mâles/femelles)** **Tox. chez les petits DMENO = 500 ppm (31,2/36,8 mg/kg p.c./j) (mâles/femelles)** **DSENO = 150 ppm (9,8 / 11,5 mg/kg p.c./j) (mâles/femelles)**	**Toxicité parents** 2 500 ppm : (mâles/femelles, F_0 et F_1)↓ GPC, p.c., EA, ↓ poids thymus **Toxicité descendance** ≥ 500 ppm : ↓ thymus et ↓ GPC (F_1), maturation sexuelle retardée (mâles), ↑ mort-nés 2 500 ppm : ↓ GPC, ↓ thymus (mâles/femelles, F_1 et F_2) ↓ poids rate (femelles, F_1) et (mâles/femelles, F_2) maturation sexuelle retardée (mâles/femelles) **Reproduction** 2 500 ppm : ↓ % perte progressive de mobilité spermatozoïdes aux doses élevées (F_0, F_1), ↓ % spermatozoïdes mobiles (F_1), ↑ % spermatozoïdes dont la tête est détachée (F_0, F_1)

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE ET À COURT TERME (CHIEN)			
Alimentaire de 12 mois	Chiens Beagle (4/sexe/groupe) 0, 325, 650, 1 500 ou 2 000 ppm (0/0, 4,8/8,5, 16,6/15,0, 36,3/40,1 et 46,4/52,9 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 2 000 ppm (52,9 mg/kg p.c./j) (femelles)** **DSENO = 2 000 ppm (46,4 mg/kg p.c./j) (mâles)** **DSENO = 1 500 ppm 40,1 mg/kg p.c./j) (femelles)**	> 1 500 ppm : ↑(ALT) (mâles/femelles) (non nocif) 2 000 ppm : anémie (femelles)
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE ET À COURT TERME (SOURIS)			
Alimentaire de 28 jours	Souris Crl:CD-1(ICR)BR (6/sexe/groupe) 0, 500, 1 000, 2 000 ou 4 000 ppm (0, 90/122, 190/248, 383/491 et 683/619 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 500 ppm (90/122 mg/kg p.c./j)** **DSENO non établie**	> 500 ppm : ↓ consomm. d'aliments (mâles/femelles), ↑ poids poumons (femelles) > 1 000 ppm : ↓ EA (mâles/femelles), ↑ neutrophiles (mâles) > 2 000 ppm : minceur et voussure du dos, ↓ p.c. et ↓ GPC, ↓ poids foie, rate, reins, ↑ poids surrénales (mâles/femelles) mortalité, ↑ AST, ↓ poids poumons et coeur, ↑ poids hypophyse (mâles) ↑ éosinophiles, ↑ ALT, ↓ glucose, ↓ triglycérides, atrophie pulpe rouge de la rate, ↓ poids hypophyse, thymus et ovaires, ↑ poids thyroïde et poumons (femelles) 4 000 ppm : mortalité, léthargie, tremblements de tout le corps, démarche instable, anomalies rate (mâles/femelles) ↓ hématocrite, Hgb, hématies et lymphocytes, ↓ colloïdes dans prostate et vésicules séminales, atrophie testiculaire (mâles), congestion poumons et surrénales, vésicules biliaires distendues, rates petites et pâles (femelles)
Alimentaire de 90 jours	Souris Crl:CD-1(ICR)BR (10/sexe/groupe) 0, 100, 500, 1 000 ou 1 500 ppm (0, 16/22, 82/107, 160/207 et 263/329 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DSENO/DMENO non établies**	> 500 ppm : ↓ poids reins (mâles), résultats biochimiques défavorables (femelles), > 1 000 ppm : ↓ GPC (mâles/femelles), ↓ poids reins (femelles) > 1 500 ppm : ↑ cris (mâles/femelles), ↓ poids poumons, ↑ incidence corps jaunes et follicules peu abondants, ↑ saillie glandes endométriales (femelles), ↑ poids épididyme (mâles) **Complémentaire**

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ CHRONIQUE ET À COURT TERME (SOURIS)			
Alimentaire de 78 jours	Souris Crl:CD-1®(ICR)BR VAF/Plus® (50/sexe/groupe) 0, 100, 350, 1 250 ou 2 000/1 800 ppm (équivalant à 0, 13,5/17,0, 47,2/65,1, 171,4/215,9 et 254,1/322,3 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**DMENO = 1 250 ppm (171,4/215,9 mg/kg p.c./j)** **DSENO = 350 ppm (47,2/65,1 mg/kg p.c./j)**	≥ 1 250 ppm : ↑ cris (mâles/femelles), ↓ p.c. et GPC (femelles) 2 000/1 800 ppm : ↓ consomm. d'aliments et EA (mâles/femelles) ↓ p.c., GPC (mâles) ↓ survie, ↑ congestion poumons et cortex surrénalien, ↑ hyperplasie fibromusculaire au niveau du col de l'utérus (femelles)
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUR LES PLANS DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
1ère génération, reproduction	Rats Sprague-Dawley (20/sexe/groupe) 0, 50, 100, 500 ou 1 000 ppm (0, 2,9/3,4, 5,8/6,6, 29,1/34,2 et 58,9/68,6 mg/kg p.c./j [mâles/femelles])	**Pas de DMENO établie** **DSENO = 1 000 ppm (58,9/68,6 mg/kg p.c./j) (mâles/femelles)**	Aucun effet associé au traitement
Multiples générations	Rats Sprague-Dawley (30/sexe/groupe) 0, 150, 500 ou 2 500 ppm	**Tox. chez les parents DMENO = 2 500 ppm (163,4/ 188,8 mg/kg p.c./j) (mâles/femelles)** **Tox. chez les petits DMENO = 500 ppm (31,2/36,8 mg/kg p.c./j) (mâles/femelles)** **DSENO = 150 ppm (9,8 / 11,5 mg/kg p.c./j) (mâles/femelles)**	**Toxicité parents** 2 500 ppm : (mâles/femelles, F_0 et F_1) ↓ GPC, p.c., EA, ↓ poids thymus **Toxicité descendance** ≥ 500 ppm : ↓ thymus et ↓ GPC (F_1), maturation sexuelle retardée (mâles), ↑ mort-nés 2 500 ppm : ↓ GPC, ↓ thymus (mâles/femelles, F_1 et F_2) ↓ poids rate (femelles, F_1) et (mâles/femelles, F_2) maturation sexuelle retardée (mâles/femelles) **Reproduction** 2 500 ppm : ↓ % perte progressive de mobilité spermatozoïdes aux doses élevées (F_0, F_1), ↓ % spermatozoïdes mobiles (F_1), ↑ % spermatozoïdes dont la tête est détachée (F_0, F_1)

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUR LES PLANS DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Plage de doses, toxicité sur le plan du développement, par gavage (0,5 % méthyl-cellulose)	Rats Crl:CD®BR VAF/Plus® (Sprague-Dawley) (8/groupe) 0, 125, 250, 500 ou 1 000 mg/kg p.c./j, jours 6 à 19 de la gestation	**Tox. mères** **DMENO ≤ 125 mg/kg p.c./j**	**Parents** ≥ 125 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., consomm. d'aliments, poids utérus gravides ≥ 250 mg/kg p.c./j : ↑ résorptions hâtives, ↓ taille des portées, ↑ % résorptions foetales, substance périvaginale rouge, fèces rares ≥ 500 mg/kg p.c./j : résorptions totales, ↓ activité motrice, tremblements, chromorhinorrée, ptose, froid au toucher, émaciation, déshydratation, horripilation, fourrure tachée, petites rates 1 000 mg/kg p.c./j : mortalité de 8/8 urine foncée **Développement** ≥ 250 mg/kg p.c./j : ↓ p.c.
Toxicité sur le plan du développement, par gavage (0,5 % méthyl-cellulose)	Rats Crl:CD®BR VAF/Plus® (Sprague-Dawley) (25/groupe) 0, 10, 40 ou125 mg/kg p.c./j, jours 6 à 19 de la gestation	**DMENO mères = 40 mg/kg p.c./j** **DSENO = 10 mg/kg p.c./j** **DSENO dével. ≥ 125 mg/kg p.c./j**	**Parents** ≥ 40 mg/kg p.c./j : ↓ GPC, consomm. d'aliments 125 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., Pas d'effet sur le développement **Pas tératogène**
Plage de doses, toxicité sur le plan du développement, (0,5 % méthyl-cellulose)	Lapins Néo-zélandais blanc [Hra:(NZW)SPF] (5 par dose) 0, 62,5, 125, 250 ou 500 mg/kg p.c./j, jours 6 à 28 de la gestation	**Tox. mères** **DMENO = 125 mg/kg p.c./j** **DSENO = 62,5 mg/kg p.c./j**	**Parents** ≥ 125 mg/kg p.c./j : urine foncée, mortalité totale, fèces rares, inexistantes ou mucoïdes et/ou substance rouge sur le fond de la cage, ↓ p.c., consomm. d'aliments ≥ 250 mg/kg p.c./j : émaciation, respiration laborieuse, substance périnasale et/ou baisse d'activité motrice 500 mg/kg p.c./j : larmes, détérioration ou perte du réflexe de redressement et/ou basculement de la tête Seulement les fœtus des groupes traités aux faibles doses ont pu être examinés, à cause des pertes dans les autres groupes. Pas d'effet nocif signalé

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUR LES PLANS DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Toxicité sur le plan du développement, (0,5 % méthyl-cellulose) par gavage	Lapins Néo-zélandais blanc [Hra:(NZW)SPF] (23 femelles par dose) 0, 10, 25, 75 ou 100 mg/kg p.c./j, jours 6 à 28 de la gestation	**DMENO mères = 75 mg/kg p.c./j** **DSENO mères = 25 mg/kg p.c./j** **DMENO dével. = 75 mg/kg p.c./j** **DSENO dével. = 25 mg/kg p.c./j**	**Mères** ≥75 mg/kg p.c./j : fèces rares, urine orangée, mortalité (2/23), ↓ GPC, consomm. d'aliments 100 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., mortalité, accouchements prématurés, substance rouge sur le fond de la cage **Développement** ≥ 75 mg/kg p.c./j : accouchements prématurés (2/23), ↓ poids utérus gravides, avortements 100 mg/kg p.c./j : avortements (6/23**), ↑ résorptions hâtives et totales, pertes post-implantation, résorptions totales (1/23) **Fœtus** ≥75 mg/kg p.c./j : absence d'un lobe pulmonaire, ↓ ossification moins prononcée du corps sternal 100 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↑ ossification incomplète du corps sternal et absence de phalanges sur les pattes postérieures **Pas tératogène**

ÉTUDE	ESPÈCE ET SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATION OU DOSE	RÉSULTATS
ÉTUDES SUR LA GÉNOTOXICITÉ		
Mutations géniques chez les bactéries	*Salmonella typhimurium* (souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537); *E. Coli* WP2uvrA 100 - 5 000 µg/plaque avec et sans activation	Positif avec TA1535 seulement, et activation S9
Salmonella/ essais sur microsomes	*Salmonella typhimurium* (souches TA1535, TA100, TA1537, TA98 et TA102), de 16 à 5 000 µg/plaque avec et sans activation	Négatif
Mutations géniques chez les bactéries	*Salmonella typhimurium* (souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537); *E. Coli* WP2uvrA 100 - 5 000 µg/plaque; avec et sans activation	Négatif
Mutagénécité *in vitro*- réparation d'ADN	*Bacillus subtillis;* de 375 à 6 000 µg par vase avec et sans activation	Négatif Complémentaire : une seule plaque utilisée pour l'essai et les témoins positifs et négatifs

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUR LES PLANS DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Plage de doses, toxicité sur le plan du développement, par gavage (0,5 % méthyl-cellulose)	Rats Crl:CD®BR VAF/Plus® (Sprague-Dawley) (8/groupe) 0, 125, 250, 500 ou 1 000 mg/kg p.c./j, jours 6 à 19 de la gestation	**Tox. mères DMENO ≤ 125 mg/kg p.c./j**	**Parents** > 125 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., consomm. d'aliments, poids utérus gravides ≥ 250 mg/kg p.c./j : ↑ résorptions hâtives, ↓ taille des portées, ↑ % résorptions foetales, substance périvaginale rouge, fèces rares ≥ 500 mg/kg p.c./j : résorptions totales, ↓ activité motrice, tremblements, chromorhinorrée, ptose, froid au toucher, émaciation, déshydratation, horripilation, fourrure tachée, petites rates 1 000 mg/kg p.c./j : mortalité de 8/8 urine foncée **Développement** ≥ 250 mg/kg p.c./j : ↓ p.c.
Toxicité sur le plan du développement, par gavage (0,5 % méthyl-cellulose)	Rats Crl:CD®BR VAF/Plus® (Sprague-Dawley) (25/groupe) 0, 10, 40 ou125 mg/kg p.c./j, jours 6 à 19 de la gestation	**DMENO mères = 40 mg/kg p.c./j DSENO = 10 mg/kg p.c./j DSENO dével. ≥ 125 mg/kg p.c./j**	**Parents** ≥ 40 mg/kg p.c./j : ↓ GPC, consomm. d'aliments 125 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., Pas d'effet sur le développement **Pas tératogène**
Plage de doses, toxicité sur le plan du développement, (0,5 % méthyl-cellulose)	Lapins Néo-zélandais blanc [Hra:(NZW)SPF] (5 par dose) 0, 62,5, 125, 250 ou 500 mg/kg p.c./j, jours 6 à 28 de la gestation	**Tox. mères DMENO = 125 mg/kg p.c./j DSENO = 62,5 mg/kg p.c./j**	**Parents** > 125 mg/kg p.c./j : urine foncée, mortalité totale, fèces rares, inexistantes ou mucoïdes et/ou substance rouge sur le fond de la cage, ↓ p.c., consomm. d'aliments ≥ 250 mg/kg p.c./j : émaciation, respiration laborieuse, substance périnasale et/ou baisse d'activité motrice 500 mg/kg p.c./j : larmes, détérioration ou perte du réflexe de redressement et/ou basculement de la tête Seulement les fœtus des groupes traités aux faibles doses ont pu être examinés, à cause des pertes dans les autres groupes. Pas d'effet nocif signalé

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUR LES PLANS DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Toxicité sur le plan du développement, (0,5 % méthyl-cellulose) par gavage	Lapins Néo-zélandais blanc [Hra:(NZW)SPF] (23 femelles par dose) 0, 10, 25, 75 ou 100 mg/kg p.c./j, jours 6 à 28 de la gestation	**DMENO mères = 75 mg/kg p.c./j** **DSENO mères = 25 mg/kg p.c./j** **DMENO dével. = 75 mg/kg p.c./j** **DSENO dével. = 25 mg/kg p.c./j**	**Mères** >75 mg/kg p.c./j : fèces rares, urine orangée, mortalité (2/23), ↓ GPC, consomm. d'aliments 100 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., mortalité, accouchements prématurés, substance rouge sur le fond de la cage **Développement** > 75 mg/kg p.c./j : accouchements prématurés (2/23), ↓ poids utérus gravides, avortements 100 mg/kg p.c./j : avortements (6/23**), ↑ résorptions hâtives et totales, pertes post-implantation, résorptions totales (1/23) **Fœtus** >75 mg/kg p.c./j : absence d'un lobe pulmonaire, ↓ ossification moins prononcée du corps sternal 100 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↑ ossification incomplète du corps sternal et absence de phalanges sur les pattes postérieures **Pas tératogène**

ÉTUDE	ESPÈCE ET SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATION OU DOSE	RÉSULTATS
ÉTUDES SUR LA GÉNOTOXICITÉ		
Mutations géniques chez les bactéries	*Salmonella typhimurium* (souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537); *E. Coli* WP2uvrA 100 - 5 000 µg/plaque avec et sans activation	Positif avec TA1535 seulement, et activation S9
Salmonella/ essais sur microsomes	*Salmonella typhimurium* (souches TA1535, TA100, TA1537, TA98 et TA102), de 16 à 5 000 µg/plaque avec et sans activation	Négatif
Mutations géniques chez les bactéries	*Salmonella typhimurium* (souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537); *E. Coli* WP2uvrA 100 - 5 000 µg/plaque; avec et sans activation	Négatif
Mutagénécité *in vitro*- réparation d'ADN	*Bacillus subtillis;* de 375 à 6 000 µg par vase avec et sans activation	Négatif Complémentaire : une seule plaque utilisée pour l'essai et les témoins positifs et négatifs

ÉTUDE	ESPÈCE ET SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATION OU DOSE	RÉSULTATS
ÉTUDES SUR LA GÉNOTOXICITÉ		
Cytogénétique *in vivo* chez des mammifères - essai sur micronoyaux	Souris CD-1, doses de 25, 50 et 100 mg/kg matière active dans l'huile d'arachide	Négatif
Mutations géniques chez les bactéries	Souche TA1535 de *Salmonella typhimurium;* de 1 000 à 8 000 µg/plaque avec et sans activation	Négatif
Mutations géniques chez des cellules de mammifères, *in vitro*	Cellules murines L5178Y 0; 312,5; 625; 1 250; 1 667 et 2 500 µg/mL (sauf 1, -S9) 0; 300; 600; 1 200; 1 600 et 2 000 µg/mL (sauf 2, -S9) 0; 600; 1 200; 1 600; 2 000 et 2 400 µg/mL (+S9)	Positif
Synthèse non programmée d'ADN (*in vivo/in vitro)*	Hépatocytes primaires de rat (SD mâles) 0, 2 500, 5 000 mg/kg (dose orale unique; numération sur cultures primaires pour la synthèse non programmée d'ADN 2 - 4 et 12 - 16 h après l'admin. de la dose)	Négatif
Aberrations chromosomiques *in vitro*	Cell. pulmonaires de hamster chinois 0; 39; 78,13; 156,25; 312,5; 625; 937,5 et 1 250 µg/mL sans activation 0; 312,5; 625; 937,5; 1 250; 1 562,5 et 1 875 µg/mL avec activation	Positif avec et sans activation
Mutations géniques sur des cellules de mammifères	Cell. pulmonaires V79 de hamster chinois 0, 156, 313, 625, 1 250, 2 500 et 5 000 µg/mL	Négatif
ÉTUDE	**ESPÈCE ET SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATION OU DOSE**	**RÉSULTATS**
ÉTUDES SUR LA GÉNOTOXICITÉ, MÉTABOLITES, IMPURETÉS ET INTERMÉDIAIRES		
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite BN0335E2	*Salmonella typhimurium* (souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 1,6 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite TZMU	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 8 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif

ÉTUDE	ESPÈCE ET SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATION OU DOSE	RÉSULTATS
ÉTUDES SUR LA GÉNOTOXICITÉ, MÉTABOLITES, IMPURETÉS ET INTERMÉDIAIRES		
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite méthylguanidine	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 8 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite TZNG	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 8 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite TMG	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 8 à 5000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite BN0230M	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 1,6 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite MAI	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 8 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite N-méthyl nitroguanidine	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 50 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, intermédiaire TI 435-Triazan	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 16 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, intermédiaire TI 435-CCMT-produit d'addition	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 50 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif

ÉTUDE	ESPÈCE ET SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATION OU DOSE	RÉSULTATS
ÉTUDES SUR LA GÉNOTOXICITÉ		
Cytogénétique *in vivo* chez des mammifères - essai sur micronoyaux	Souris CD-1, doses de 25, 50 et 100 mg/kg matière active dans l'huile d'arachide	Négatif
Mutations géniques chez les bactéries	Souche TA1535 de *Salmonella typhimurium;* de 1 000 à 8 000 µg/plaque avec et sans activation	Négatif
Mutations géniques chez des cellules de mammifères, *in vitro*	Cellules murines L5178Y 0; 312,5; 625; 1 250; 1 667 et 2 500 µg/mL (sauf 1, -S9) 0; 300; 600; 1 200; 1 600 et 2 000 µg/mL (sauf 2, -S9) 0; 600; 1 200; 1 600; 2 000 et 2 400 µg/mL (+S9)	Positif
Synthèse non programmée d'ADN (*in vivo/in vitro)*	Hépatocytes primaires de rat (SD mâles) 0, 2 500, 5 000 mg/kg (dose orale unique; numération sur cultures primaires pour la synthèse non programmée d'ADN 2 - 4 et 12 - 16 h après l'admin. de la dose)	Négatif
Aberrations chromosomiques *in vitro*	Cell. pulmonaires de hamster chinois 0; 39; 78,13; 156,25; 312,5; 625; 937,5 et 1 250 µg/mL sans activation 0; 312,5; 625; 937,5; 1 250; 1 562,5 et 1 875 µg/mL avec activation	Positif avec et sans activation
Mutations géniques sur des cellules de mammifères	Cell. pulmonaires V79 de hamster chinois 0, 156, 313, 625, 1 250, 2 500 et 5 000 µg/mL	Négatif
ÉTUDE	**ESPÈCE ET SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATION OU DOSE**	**RÉSULTATS**
ÉTUDES SUR LA GÉNOTOXICITÉ, MÉTABOLITES, IMPURETÉS ET INTERMÉDIAIRES		
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite BN0335E2	*Salmonella typhimurium* (souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 1,6 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite TZMU	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 8 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif

ÉTUDE	ESPÈCE ET SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATION OU DOSE	RÉSULTATS
ÉTUDES SUR LA GÉNOTOXICITÉ, MÉTABOLITES, IMPURETÉS ET INTERMÉDIAIRES		
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite méthylguanidine	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 8 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite TZNG	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 8 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite TMG	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 8 à 5000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite BN0230M	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 1.6 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite MAI	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 8 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, métabolite N-méthyl nitroguanidine	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 50 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, intermédiaire TI 435-Triazan	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 16 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif
Mutation génique inverse chez les bactéries, intermédiaire TI 435-CCMT-produit d'addition	*Salmonella typhimurium* (souches de TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102) de 50 à 5 000 µg/plaque (dans DMSO) avec et sans activation métabolique	Négatif

ÉTUDE	ESPÈCE ET SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATION OU DOSE		RÉSULTATS
ÉTUDES SPÉCIALES			
Subchronique de 13 semaines, neurotoxicité, alimentaire	344 rats Fischer (12/sexe/groupe) 0, 150, 1 000 ou 3 000 ppm (équivalant à 0/0, 9,2/10,6, 60,0/71,0 et 177,0/200,1 mg/kg p.c./j	**DMENO = 3 000 ppm (177,0/200,1 mg/kg p.c./j)** **DSENO = 1 000 ppm (60,0/71,0 mg/kg p.c./j)**	3 000 ppm : ↓ p.c., consomm. d'aliments et GPC (mâles/femelles) Aucun signe de neurotoxicité
Orale aiguë, neurotoxicité, par gavage, 0,5 % méthylcellulose / 0,4 % Tween 80	344 rats Fischer (12/sexe/groupe) 0, 100, 200 et 400 mg/kg p.c.	**DMENO = 100 mg/kg p.c.** **Pas de DSENO établie**	≥ 100 mg/kg p.c. : ↓ activité motrice totale et locomotrice, ↓ stimulation (mâles) ≥ 200 mg/kg p.c. : ↓ temp. corporelle (mâles/femelles) myosis extrême, réflexe de redressement non coordonné, baisse d'activité (mâles) ↓ activité motrice totale et locomotrice, ↓ stimulation (femelles) 400 mg/kg p.c. : tremblements, ataxie (mâles/femelles) démarche non coordonnée (mâles) myosis extrême, réflexe de redressement altéré, baisse d'activité (femelles)
Orale aiguë, neurotoxicité, par gavage, 0,5 % méthylcellulose / 0,4 % Tween 80	344 rats mâles Fischer (12/groupe) 0, 20, 40 et 60 mg/kg p.c.	**DMENO non observée** **DSENO = 60 mg/kg p.c.**	Aucun effet associé au traitement n'est signalé.
Développement, neurotoxicité, alimentaire	Rates gravides Crl:CD®(SD)IGS BR VAF/Plus® (25/groupe) de JG 0 à jour 22 post-naissance, aux doses de 0, 150, 500 ou 1 750 ppm (0, 12,9, 42,9 et 142 mg/kg m. c. par jour pendant gestation; 0, 27,3, 90,0 et 299,0 mg/kg p.c./j pendant l'allaitement)	**DMENO mères = 1 750 ppm (142 mg/kg p.c./j)** **DSENO mères = 500 ppm (42,9 mg/kg p.c./j)** **DMENO petits = 500 ppm (42,9 mg/kg p.c./j)** **DSENO petits = 150 ppm (12,9 mg/kg p.c./j)**	**Mères** 142 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., consomm. d'aliments et GPC **Descendance** ≥ 42,9 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. et GPC, ↓ activité motrice et réaction de tressaillement à un stimulus acoustique (petits femelles) ≥ 142 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. et GPC, ↓ activité motrice, mortalité (mâles/femelles)

ÉTUDE	ESPÈCE ET SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATION OU DOSE		RÉSULTATS
ÉTUDES SPÉCIALES			
Orale aiguë, gavage, 5 % gomme arabique, études pharmacologiques	Souris mâles CD-1, rats et cobayes CD à différentes doses dans plusieurs études	**DMENO neurotoxicité (souris CD-1) = 50 mg/kg p.c. DSENO = 25 mg/kg p.c.**	**Souris** ≥ 25 mg/kg m. c .: ↑ convulsions toniques fléchisseurs, extenseurs et choc subliminaire (S. O.) ≥ 50 mg/kg p.c. : ↓ activité motrice spontanée, ↑ tremblements et inspirations profondes ≥ 75 mg/kg p.c .: ↓ mouvement intestinal ≥ 100 mg/kg p.c./j : ↓ réactivité, toilettage et tonus musculaire; position en décubitus, démarche chancelante, mydriase, hypothermie ≥ 225 mg/kg p.c. : ↓ force musculaire et prolongement de l'effet narcoleptique induit par l'hexobarbital 400 mg/kg p.c. : cyanose **Rat** ≥ 300 mg/kg p.c. : ↓ temp. corporelle

Mortalité provoquée par le composé : Ce composé s'est révélé être beaucoup plus toxique pour la souris que pour le rat dans les études sur la létalité aiguë (la DL_{50} prenant les valeurs de 389 mg/kg p.c. et plus de 5 000 mg/kg p.c. chez la souris et chez le rat, respectivement). La PC Poncho 600 a une $DL_{50} > 500$ et $< 1\,000$ mg/kg p.c. chez le rat. Elle est donc plus toxique que la MAQT. Il s'est produit de la mortalité (1 mâle, 1 femelle) au jour 28 dans l'étude sur le chien, aux doses de 36,9 et de 53,5 mg/kg p.c./j. Il s'est aussi produit de la mortalité au jour 28 dans l'étude sur la souris (2/6 mâles à 383 mg/kg p.c./j et 10/12 sujets sont morts au cours des deux premières semaines suivant l'administration de la dose à 683/619 mg/kg p.c./j [mâles/femelles]). Une baisse de la survie a été observée dans l'étude chronique sur la souris à la dose de 322,3 mg/kg p.c./j, et des femelles du lapin sont mortes (2/23 et 3/23) à la suite de l'administration d'une dose de 75 ou de 100 mg/kg p.c./j, respectivement. La mortalité s'est produite entre les jours 17 et 27 de la gestation.

DARf recommandée : La DARf recommandée pour les femmes âgées de 13 ans et plus est de 0,25 mg/kg p.c. Elle s'appuie sur une DSENO de 25 mg/kg p.c./j, établie dans l'étude sur la toxicité sur le plan du développement chez le lapin (protection contre l'absence d'un lobe pulmonaire chez les jeunes en développement). Pour la population en général, la DARf est fondée sur une DSENO similaire de 25 mg/kg p.c., établie dans l'étude pharmacologique sur la toxicité aiguë par voie orale chez la souris (apparition prématurée de signes cliniques de toxicité) et un facteur d'incertitude de 100×.
ME d'autres valeurs de référence critiques : 100×

DJA recommandée : La DJA est de 0,0327 mg/kg p.c./j si on prend une DSENO de 9,8 établie dans l'étude sur la reproduction portant sur deux générations et un facteur d'incertitude de 300×.
ME d'autres valeurs de référence critiques : 300×

ÉTUDE	ESPÈCE ET SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATION OU DOSE		RÉSULTATS
ÉTUDES SPÉCIALES			
Subchronique de 13 semaines, neurotoxicité, alimentaire	344 rats Fischer (12/sexe/groupe) 0, 150, 1 000 ou 3 000 ppm (équivalant à 0/0, 9,2/10,6, 60,0/71,0 et 177,0/200,1 mg/kg p.c./j	**DMENO = 3 000 ppm (177,0/200,1 mg/kg p.c./j) DSENO = 1 000 ppm (60,0/71,0 mg/kg p.c./j)**	3 000 ppm : ↓ p.c., consomm. d'aliments et GPC (mâles/femelles) Aucun signe de neurotoxicité
Orale aiguë, neurotoxicité, par gavage, 0,5 % méthylcellulose / 0,4 % Tween 80	344 rats Fischer (12/sexe/groupe) 0, 100, 200 et 400 mg/kg p.c.	**DMENO = 100 mg/kg p.c.** **Pas de DSENO établie**	> 100 mg/kg p.c. : ↓ activité motrice totale et locomotrice, ↓ stimulation (mâles) > 200 mg/kg p.c. : ↓ temp. corporelle (mâles/femelles) myosis extrême, réflexe de redressement non coordonné, baisse d'activité (mâles) ↓ activité motrice totale et locomotrice, ↓ stimulation (femelles) 400 mg/kg p.c. : tremblements, ataxie (mâles/femelles) démarche non coordonnée (mâles) myosis extrême, réflexe de redressement altéré, baisse d'activité (femelles)
Orale aiguë, neurotoxicité, par gavage, 0,5 % méthylcellulose / 0,4 % Tween 80	344 rats mâles Fischer (12/groupe) 0, 20, 40 et 60 mg/kg p.c.	**DMENO non observée DSENO = 60 mg/kg p.c.**	Aucun effet associé au traitement n'est signalé.
Développement, neurotoxicité, alimentaire	Rates gravides Crl:CD®(SD)IGS BR VAF/Plus® (25/groupe) de JG 0 à jour 22 post-naissance, aux doses de 0, 150, 500 ou 1 750 ppm (0, 12,9, 42,9 et 142 mg/kg m. c. par jour pendant gestation; 0, 27,3, 90,0 et 299,0 mg/kg p.c./j pendant l'allaitement)	**DMENO mères = 1 750 ppm (142 mg/kg p.c./j) DSENO mères = 500 ppm (42,9 mg/kg p.c./j)** **DMENO petits = 500 ppm (42,9 mg/kg p.c./j) DSENO petits = 150 ppm (12,9 mg/kg p.c./j)**	**Mères** 142 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., consomm. d'aliments et GPC **Descendance** > 42,9 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. et GPC, ↓ activité motrice et réaction de tressaillement à un stimulus acoustique (petits femelles) > 142 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. et GPC, ↓ activité motrice, mortalité (mâles/femelles)

ÉTUDE	ESPÈCE ET SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATION OU DOSE		RÉSULTATS
ÉTUDES SPÉCIALES			
Orale aiguë, gavage, 5 % gomme arabique, études pharmacologiques	Souris mâles CD-1, rats et cobayes CD à différentes doses dans plusieurs études	**DMENO neurotoxicité (souris CD-1) = 50 mg/kg p.c.** **DSENO = 25 mg/kg p.c.**	**Souris** ≥ 25 mg/kg m. c .: ↑ convulsions toniques fléchisseurs, extenseurs et choc subliminaire (S. O.) ≥ 50 mg/kg p.c. : ↓ activité motrice spontanée, ↑ tremblements et inspirations profondes ≥ 75 mg/kg p.c .: ↓ mouvement intestinal ≥ 100 mg/kg p.c./j : ↓ réactivité, toilettage et tonus musculaire; position en décubitus, démarche chancelante, mydriase, hypothermie ≥ 225 mg/kg p.c. : ↓ force musculaire et prolongement de l'effet narcoleptique induit par l'hexobarbital 400 mg/kg p.c. : cyanose **Rat** ≥ 300 mg/kg p.c. : ↓ temp. corporelle

Mortalité provoquée par le composé : Ce composé s'est révélé être beaucoup plus toxique pour la souris que pour le rat dans les études sur la létalité aiguë (la DL_{50} prenant les valeurs de 389 mg/kg p.c. et plus de 5 000 mg/kg p.c. chez la souris et chez le rat, respectivement). La PC Poncho 600 a une DL_{50} > 500 et < 1 000 mg/kg p.c. chez le rat. Elle est donc plus toxique que la MAQT. Il s'est produit de la mortalité (1 mâle, 1 femelle) au jour 28 dans l'étude sur le chien, aux doses de 36,9 et de 53,5 mg/kg p.c./j. Il s'est aussi produit de la mortalité au jour 28 dans l'étude sur la souris (2/6 mâles à 383 mg/kg p.c./j et 10/12 sujets sont morts au cours des deux premières semaines suivant l'administration de la dose à 683/619 mg/kg p.c./j [mâles/femelles]). Une baisse de la survie a été observée dans l'étude chronique sur la souris à la dose de 322,3 mg/kg p.c./j, et des femelles du lapin sont mortes (2/23 et 3/23) à la suite de l'administration d'une dose de 75 ou de 100 mg/kg p.c./j, respectivement. La mortalité s'est produite entre les jours 17 et 27 de la gestation.

DARf recommandée : La DARf recommandée pour les femmes âgées de 13 ans et plus est de 0,25 mg/kg p.c. Elle s'appuie sur une DSENO de 25 mg/kg p.c./j, établie dans l'étude sur la toxicité sur le plan du développement chez le lapin (protection contre l'absence d'un lobe pulmonaire chez les jeunes en développement). Pour la population en général, la DARf est fondée sur une DSENO similaire de 25 mg/kg p.c., établie dans l'étude pharmacologique sur la toxicité aiguë par voie orale chez la souris (apparition prématurée de signes cliniques de toxicité) et un facteur d'incertitude de 100×.
ME d'autres valeurs de référence critiques : 100×

DJA recommandée : La DJA est de 0,0327 mg/kg p.c./j si on prend une DSENO de 9,8 établie dans l'étude sur la reproduction portant sur deux générations et un facteur d'incertitude de 300×.
ME d'autres valeurs de référence critiques : 300×

Annexe IV Résidus

Tableau 1 Sommaire récapitulatif de la chimie des résidus dans les aliments

MODE D'EMPLOI DE LA CLOTHIANIDINE POUR LE TRAITEMENT DES SEMENCES			
Culture	**Organisme nuisible**	**Doses approuvées**	
		PC	**m.a.**
Canola, colza	Altise	250 ou 666 mL/ 100 kg semences	150 ou 400 g/ 100 kg semences
Maïs (sucré, de grande culture et soufflé)	Chrysomèle (du Nord et occidentale) des racines du maïs	166,7 mL/ 80 000 semences	1,25 mg/grain
	Altise du maïs, ver-gris noir, mouche des légumineuses, ver fil-de-fer	33,3 - 66,6 mL/80 000 semences	0,25 - 0,5 mg/grain
	Vers blancs (larves du hanneton européen, hanneton du Nord, scarabée japonais)	33,3 mL/80 000 semences	0,25 mg/grain

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES	
Solubilité dans l'eau à 20 °C	0,327 g/L
Solubilité dans des solvants à 25 °C (g/L)	acétone (15,2); dichlorométhane (1,32); acétate d'éthyle (2,03); heptane (< 0,00104); méthanol (6,26); octanol (0,938); xylène (0,0128)
Coefficient de partage *n*-octanol/eau (Log K_{ow})	0,7
Constante de dissociation (pK_a) à 20 °C	11,09
Pression de vapeur à 25 °C	$1,3 \times 10^{-10}$ Pa
Densité à 20 °C	1,59 g/cm^3
Point de fusion	176,8 °C
pH	6,24 (1 % solution/suspension) à 23 °C
Spectre d'absorption dans l'UV-visible	Max 265,5 nm en solution acide ou neutre; max 246 nm en solution basique

MÉTHODES D'ANALYSE		
Paramètres	**Matrices végétales**	**Matrices animales**
Numéro de la méthode	Méthode 00552 + M001	Méthode 00624,
Type	Collecte de données, respect de la loi	Respect de la loi
Subst. à analyser	TI-435	TI-435, TZG, TZU et ATMG-Pyr
Instrumentation	CLHP sur colonne à C18, phase mobile à gradient d'élution d'eau acidifiée et d'acétonitrile, identification et quantification par SM/SM	
LQ	0,01 ppm dans des matrices de maïs et de canola	0,01 ppm pour chaque subst. à analyser dans le lait, 0,02 ppm dans les tissus animaux

Annexe IV Résidus

Tableau 1 Sommaire récapitulatif de la chimie des résidus dans les aliments

MODE D'EMPLOI DE LA CLOTHIANIDINE POUR LE TRAITEMENT DES SEMENCES			
Culture	**Organisme nuisible**	**Doses approuvées**	
		PC	**m.a.**
Canola, colza	Altise	250 ou 666 mL/ 100 kg semences	150 ou 400 g/ 100 kg semences
Maïs (sucré, de grande culture et soufflé)	Chrysomèle (du Nord et occidentale) des racines du maïs	166,7 mL/ 80 000 semences	1,25 mg/grain
	Altise du maïs, ver-gris noir, mouche des légumineuses, ver fil-de-fer	33,3 - 66,6 mL/80 000 semences	0,25 - 0,5 mg/grain
	Vers blancs (larves du hanneton européen, hanneton du Nord, scarabée japonais)	33,3 mL/80 000 semences	0,25 mg/grain

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES	
Solubilité dans l'eau à 20 °C	0,327 g/L
Solubilité dans des solvants à 25 °C (g/L)	acétone (15,2); dichlorométhane (1,32); acétate d'éthyle (2,03); heptane (< 0,00104); méthanol (6,26); octanol (0,938); xylène (0,0128)
Coefficient de partage *n*-octanol/eau (Log K_{ow})	0,7
Constante de dissociation (pK_a) à 20 °C	11,09
Pression de vapeur à 25 °C	$1,3 \times 10^{-10}$ Pa
Densité à 20 °C	1,59 g/cm^3
Point de fusion	176,8 °C
pH	6,24 (1 % solution/suspension) à 23 °C
Spectre d'absorption dans l'UV-visible	Max 265,5 nm en solution acide ou neutre; max 246 nm en solution basique

MÉTHODES D'ANALYSE		
Paramètres	**Matrices végétales**	**Matrices animales**
Numéro de la méthode	Méthode 00552 + M001	Méthode 00624,
Type	Collecte de données, respect de la loi	Respect de la loi
Subst. à analyser	TI-435	TI-435, TZG, TZU et ATMG-Pyr
Instrumentation	CLHP sur colonne à C18, phase mobile à gradient d'élution d'eau acidifiée et d'acétonitrile, identification et quantification par SM/SM	
LQ	0,01 ppm dans des matrices de maïs et de canola	0,01 ppm pour chaque subst. à analyser dans le lait, 0,02 ppm dans les tissus animaux

MÉTHODES D'ANALYSE		
Paramètres	**Matrices végétales**	**Matrices animales**
Étalons	Étalons externes d'encadrement et étalon interne d_3-TI-435	
VLI	Validation acceptable de la méthode 00552-M001réalisée sur du grain de maïs	Validation acceptable de la méthode 00624 réalisée sur du lait, du muscle, des graisses et du foie
Extraction	Résidus extraits avec l'acétonitrile/eau et filtrés. Le filtrat est concentré pour la purification par passage sur colonne de ChemElut avec élution au cyclohexane/acétate d'éthyle.	Les résidus dans les tissus sont extraits avec l'acétonitrile/eau. La fraction extraite est concentrée en vue de sa purification par passage sur colonne de Bond Elut™ ENV avec élution à l'eau acidifiée/méthanol. Les échantillons de graisses sont soumis à une extraction à l'acétonitrile/eau et à l'hexane, et la fraction extraite est soumise à une extraction à l'acétonitrile et à l'hexane. La phase d'acétonitrile/eau est concentrée en vue de sa purification par passage sur colonne ENV. Les échantillons de lait sont simplement dilués dans l'eau et passés sur colonne ENV pour leur purification.
Radiovalidation	Fourrage de maïs vert (81 %); fourrage de maïs sec (74 %); grains de maïs (61 %) et pomme (85 %)	Les résidus de TI-435, TZG, TZU et d'ATMG-Pyr trouvés dans des matrices biologiques ont été récupérés de manière adéquate dans le lait, le muscle, les graisses et le foie, à l'exception de l'ATGM-pyruvate dans les graisses (45,6 %).
Méthode pour les résidus multiples	Le TI-435 et les métabolites TZG, MNG, TZNG, TZU et ATMG-pyruvate ne sont pas récupérés de manière adéquate par aucun des protocoles stipulés dans le PAM, Multiresidue Methods, de la FDA, Vol. 1, (1994).	

NATURE DU RÉSIDU DANS LES VÉGÉTAUX						
Culture	**Maïs**		**Betterave à sucre**	**Tomate**		**Pomme**
Radiomarquage	nitroimino-	thiazolyl-	nitroimino-	nitroimino-		nitroimino-
Lieu d'essai	serre ouverte	serre	champ	serre		serre
Traitement	semences	semences	semences	feuilles	sol	feuilles
Dose	1,06 mg m.a./semences	2,52 mg m. a. /semences	190 g m.a./ha	2 × 158 g m.a./ha	15 mg m.a./plant	2 × 202 g m.a./ha
Dose saisonnière	1,06 mg m.a./semences	2,52 mg m.a. /semences	190 g m.a./ha	316 g m.a./ha	15 mg m.a./plante	404 g m.a./ha
PC	WS 70	WS 70	WS 70	SC 200	GR 0.5	SC 200
Délai d'attente avant récolte (DAAR) (jours)	145	160	144	3	97	14
Métabolites majeurs (> 10 % RRT)	TI-435, MG		TI-435, MG, TMG	TI-435, MNG		TI-435, TZMU

Métabolites mineurs	TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG, MNG, NTG, CTCA	TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG, MNG, NTG	TZNG	TZNG, MG, MNG, NTG, THMN glc, TMG, TZU
Résidu préoccupant	La subst. initiale seulement, TI-435, est le résidu préoccupant. La méthylguanidine (MG) est écartée parce qu'elle existe à l'état naturel dans les tissus des mammifères et les tissus végétaux. Le TMG et le TZMU ont été exclus du fait qu'il est improbable qu'ils contribuent aux effets toxiques observés dans l'étude sur le rat.			

ÉTUDE SUR LES CULTURES D'ASSOLEMENT EN MILIEU CLOS - NAVET, BETTE À CARDES ET BLÉ		
Préparation utilisée dans l'essai	SC 200 (concentré soluble)	
Dose et période d'application	328 g m.a./ha (0,293 lb m.a./acre). Application directement sur le sol nu avant de semer les cultures d'assolement.	
Cultures d'assolement	**Métabolites majeurs (> 10 % RRT)**	**Métabolites mineurs**
Blé - 29 jours d'attente avant le semis (AAS) 314 jours AAS	TI-435, TZNG, MNG TI-435, TZNG, MNG, MG	TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG, MNG, NTG TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG, MNG, NTG
Bette à cardes - 29 jours AAS 314 jours AAS	TI-435, TZNG, MNG TI-435, NTG, MNG	TZMU, TMG, TZU, MG, NTG TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG
Navet - 29 jours AAS 314 jours AAS	TI-435, MNG TI-435, MNG	TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG, MNG, NTG TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG, MNG, NTG
Résidu préoccupant	Subst. initiale TI-435, uniquement pour l'expression des limites maximales de résidus. Cependant, le TZNG et le MNG ne pouvaient pas être écartés en faisant valoir qu'ils étaient significativement moins toxiques que la subst. initiale. Ils seront inclus dans l'évaluation des risques.	

NATURE DES RÉSIDUS DANS LES TISSUS D'ANIMAUX D'ÉLEVAGE			
Espèce	**Radiomarqueur**	**Dose**	**Sacrifice**
Chèvre (*Bunte Deutsche Edelziege*)	[Nitroimino-^{14}C] TI-435 en solution à 0,5 % dans une suspension aqueuse de tragacanthe; 105,7 μCi/mg marquage unique	9,8 mg/kg p.c./j pendant 3 jours consécutifs, équivalant de 200 mg/kg d'aliments	53 h après la première administration
Poule (pondeuse White Leghorn)	en solution à 0,5 % dans une suspension aqueuse de tragacanthe; 102,2 μCi/mg marquage unique	10,4 mg/kg p.c./j pendant 3 jours consécutifs, équivalant de 140 mg/kg d'aliments	53 h après la première administration

Matrices	**Métabolites majeurs (> 10 % RRT)**	**Métabolites mineurs**
Muscle de poule	ATG-Ac	TI-435, TZNG, TMG, TZU, MNG, NTG, TZG, ATMT, TMT, urée
Graisses de poule	ATG-Ac, TZNG	TI-435, ATG-Pyr
Foie de poule	TZNG, TZG	TI-435, TMG, TZU, MNG, NTG, urée

MÉTHODES D'ANALYSE		
Paramètres	**Matrices végétales**	**Matrices animales**
Étalons	Étalons externes d'encadrement et étalon interne d_3-TI-435	
VLI	Validation acceptable de la méthode 00552-M001réalisée sur du grain de maïs	Validation acceptable de la méthode 00624 réalisée sur du lait, du muscle, des graisses et du foie
Extraction	Résidus extraits avec l'acétonitrile/eau et filtrés. Le filtrat est concentré pour la purification par passage sur colonne de ChemElut avec élution au cyclohexane/acétate d'éthyle	Les résidus dans les tissus sont extraits avec l'acétonitrile/eau. La fraction extraite est concentrée en vue de sa purification par passage sur colonne de Bond Elut™ ENV avec élution à l'eau acidifiée/méthanol. Les échantillons de graisses sont soumis à une extraction à l'acétonitrile/eau et à l'hexane, et la fraction extraite est soumise à une extraction à l'acétonitrile et à l'hexane. La phase d'acétonitrile/eau est concentrée en vue de sa purification par passage sur colonne ENV. Les échantillons de lait sont simplement dilués dans l'eau et passés sur colonne ENV pour leur purification.
Radiovalidation	Fourrage de maïs vert (81 %); fourrage de maïs sec (74 %); grains de maïs (61 %) et pomme (85 %)	Les résidus de TI-435, TZG, TZU et d'ATMG-Pyr trouvés dans des matrices biologiques ont été récupérés de manière adéquate dans le lait, le muscle, les graisses et le foie, à l'exception de l'ATGM-pyruvate dans les graisses (45,6 %).
Méthode pour les résidus multiples	Le TI-435 et les métabolites TZG, MNG, TZNG, TZU et ATMG-pyruvate ne sont pas récupérés de manière adéquate par aucun des protocoles stipulés dans le PAM, Multiresidue Methods, de la FDA, Vol. 1, (1994).	

NATURE DU RÉSIDU DANS LES VÉGÉTAUX						
Culture	**Maïs**		**Betterave à sucre**	**Tomate**		**Pomme**
Radiomarquage	nitroimino-	thiazolyl-	nitroimino-	nitroimino-		nitroimino-
Lieu d'essai	serre ouverte	serre	champ	serre		serre
Traitement	semences	semences	semences	feuilles	sol	feuilles
Dose	1,06 mg m.a./semences	2,52 mg m. a. /semences	190 g m.a./ha	2 × 158 g m.a./ha	15 mg m.a./plant	2 × 202 g m.a./ha
Dose saisonnière	1,06 mg m.a./semences	2,52 mg m.a. /semences	190 g m.a./ha	316 g m.a./ha	15 mg m.a./plante	404 g m.a./ha
PC	WS 70	WS 70	WS 70	SC 200	GR 0.5	SC 200
Délai d'attente avant récolte (DAAR) (jours)	145	160	144	3	97	14
Métabolites majeurs (> 10 % RRT)	TI-435, MG		TI-435, MG, TMG	TI-435, MNG		TI-435, TZMU

Métabolites mineurs	TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG, MNG, NTG, CTCA	TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG, MNG, NTG	TZNG	TZNG, MG, MNG, NTG, THMN glc, TMG, TZU
Résidu préoccupant	La subst. initiale seulement, TI-435, est le résidu préoccupant. La méthylguanidine (MG) est écartée parce qu'elle existe à l'état naturel dans les tissus des mammifères et les tissus végétaux. Le TMG et le TZMU ont été exclus du fait qu'il est improbable qu'ils contribuent aux effets toxiques observés dans l'étude sur le rat.			

ÉTUDE SUR LES CULTURES D'ASSOLEMENT EN MILIEU CLOS - NAVET, BETTE À CARDES ET BLÉ		
Préparation utilisée dans l'essai	SC 200 (concentré soluble)	
Dose et période d'application	328 g m.a./ha (0,293 lb m.a./acre). Application directement sur le sol nu avant de semer les cultures d'assolement.	
Cultures d'assolement	**Métabolites majeurs (> 10 % RRT)**	**Métabolites mineurs**
Blé - 29 jours d'attente avant le semis (AAS) 314 jours AAS	TI-435, TZNG, MNG TI-435, TZNG, MNG, MG	TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG, MNG, NTG TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG, MNG, NTG
Bette à cardes - 29 jours AAS 314 jours AAS	TI-435, TZNG, MNG TI-435, NTG, MNG	TZMU, TMG, TZU, MG, NTG TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG
Navet - 29 jours AAS 314 jours AAS	TI-435, MNG TI-435, MNG	TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG, MNG, NTG TZNG, TZMU, TMG, TZU, MG, MNG, NTG
Résidu préoccupant	Subst. initiale TI-435, uniquement pour l'expression des limites maximales de résidus. Cependant, le TZNG et le MNG ne pouvaient pas être écartés en faisant valoir qu'ils étaient significativement moins toxiques que la subst. initiale. Ils seront inclus dans l'évaluation des risques.	

NATURE DES RÉSIDUS DANS LES TISSUS D'ANIMAUX D'ÉLEVAGE			
Espèce	**Radiomarqueur**	**Dose**	**Sacrifice**
Chèvre (*Bunte Deutsche Edelziege*)	[Nitroimino-^{14}C] TI-435 en solution à 0,5 % dans une suspension aqueuse de tragacanthe; 105,7 µCi/mg marquage unique	9,8 mg/kg p.c./j pendant 3 jours consécutifs, équivalant de 200 mg/kg d'aliments	53 h après la première administration
Poule (pondeuse White Leghorn)	en solution à 0,5 % dans une suspension aqueuse de tragacanthe; 102,2 µCi/mg marquage unique	10,4 mg/kg p.c./j pendant 3 jours consécutifs, équivalant de 140 mg/kg d'aliments	53 h après la première administration

Matrices	**Métabolites majeurs (> 10 % RRT)**	**Métabolites mineurs**
Muscle de poule	ATG-Ac	TI-435, TZNG, TMG, TZU, MNG, NTG, TZG, ATMT, TMT, urée
Graisses de poule	ATG-Ac, TZNG	TI-435, ATG-Pyr
Foie de poule	TZNG, TZG	TI-435, TMG, TZU, MNG, NTG, urée

Matrices	Métabolites majeurs (> 10 % RRT)	Métabolites mineurs
Oeufs de poule	TI-435, TZNG	TZU, MNG, NTG, urée
Muscle de chèvre	TI-435, TZU	TZNG, TZMU, TMG, MG, MNG, NTG, TZG, ATMG-Pyr, urée
Foie de chèvre	TMG-produits d'addition	MG, urée, NTG, TZG, TMG, TZU, TZMU, ATMG-Pyr, TZNG
Reins de chèvre	TZMU, TZU, TZG, ATMG-Pyr	TZNG, TZMU, TMG, MNG, NTG, urée
Graisses de chèvre	TI-435, TZMU, TZU	TZNG, TZMU, TMG, MNG, NTG, TZG, ATMG-Pyr, urée
Lait de chèvre	TI-435, TZNG, TZU	TZMU, TMG, MNG, NTG, TMHG, urée
Résidu préoccupant	TI-435. Le TZMU est exclus parce qu'il ne porte pas, structurellement, le groupe nitro-, dont on croit qu'il contribue à la neurotoxicité. Le TZU, le TZG, le TZNG, l'ATMG-pyruvate et l'ATG-acétate sont inclus dans l'évaluation des risques parce qu'il n'existe pas de renseignements toxicologiques les concernant.	

STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE

Les résidus de clothianidine (pas des métabolites) demeurent stables pendant au moins 24 mois dans la betterave à sucre, le maïs et le canola. Aucune correction des concentrations de résidus n'est nécessaire pour tenir compte de la dissipation en cours d'entreposage.

ESSAIS AU CHAMP SUR LES CULTURES - MAÏS ET CANOLA, TRAITEMENT DES SEMENCES

Des essais au champ sur des cultures de maïs de grande culture, soufflé et sucré, ont été réalisés dans des zones représentatives (1, 2, 3, 5, 5B, 6, 7A, 10, 11, 12). Essais sur le canola dans des zones représentatives (2, 5, 7, 11, 14).

Denrée	Dose totale g m.a./ha	DAAR (jours)	Subst. à analyser	Conc. résidus (ppm)				
				Min.	Max.	MPEET	Moy.	Écart-type
Fourrage vert avec épis	121,8 - 187,3	72 - 113	TI-435	< 0,002	0,061	0,056	0,01	0,011
Épis	121,8 - 187,3	75 - 115	TI-435	< 0,001	0,01	0,01	0	0,01
Fourrage vert	121,8 - 187,3	83 - 134	TI-435	< 0,002	0,037	0,035	0,01	0,01
Fourrage sec	121,8 - 187,3	119 - 159	TI-435	< 0,002	0,052	0,045	0,01	0,013
Grain	121,8 - 187,3	119 - 159	TI-435	< 0,001	0,01	0,01	0	0
Semences de canola	39,9 - 43,3	92 - 136	TI-435	< 0,002	0	0	0	0

LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS	
Maïs (grande culture, grain); maïs (soufflé, grain); maïs (sucré, grain et épis, enveloppe retirée); canola (semences)	0,01 ppm

ACCUMULATION DANS LES CULTURES D'ASSOLEMENT, AU CHAMP- FEUILLES DE MOUTARDE, NAVET, BLÉ
La dose pour la culture principale (maïs) est de 2 mg m.a./semence. La présence de résidus de clothianidine et de TZNG est signalée. Seulement les racines de navet, la paille de blé et le grain de blé contiennent des résidus à une conc. inférieure à 0,01 ppm (LQ) pour la clothianidine et le TZNG séparément, à l'intervalle d'attente avant le semis (AAS) de 30 jours. La quantité de résidus de clothianidine sur les feuilles de moutarde, les feuilles de navet, le fourrage vert de blé et le foin de blé augmente en fonction des différents intervalles AAS. Entre 357 et 366 jours d'AAS, la conc. des résidus de clothianidine dans toutes les cultures subséquentes était inférieure à la LQ. Par conséquent, un intervalle AAS de 30 jours peut seulement être justifiée pour les grains de céréales, les graminées, les aliments pour animaux autres que des graminées et le soya/haricots secs. L'intervalle AAS doit être de 12 mois dans le cas des légumes-feuilles, des légumes-racines et des légumes à tubercules. Le maïs et le canola peuvent être semés sans attendre.
ALIMENTS TRANSFORMÉS DESTINÉS À L'ALIMENTATION HUMAINE OU ANIMALE
La concentration des résidus de clothianidine est inférieure à 0,01 ppm (LQ) dans les semences de canola et dans les grains de maïs. Par conséquent, aucune autre analyse des denrées transformées n'a été réalisée. Aucun facteur de concentration n'a été considéré pour les utilisations proposées.
ALIMENTATION DU BÉTAIL
La clothianidine a été administrée par voie orale à des bovins laitiers aux doses de 0,26, 0,8 et 2,56 mg/kg d'aliments. La concentration des résidus du TI-435, soit le TZG, le TZU et l'ATMG-pyruvate est dans chaque cas inférieure à 0,01 ppm (LQ) dans le lait. Celle des résidus TZG, TZU et ATMG-pyruvate a été dans chaque cas inférieure à 0,02 ppm (LQ) dans le muscle, les reins, le foie et les tissus adipeux. La charge alimentaire théorique maximale (CATM) a été estimée en tenant compte de la contribution des résidus de clothianidine dans les aliments pour animaux attribuables au traitement des semences avec la clothianidine et le thiaméthoxame. La clothianidine est le résidu préoccupant du thiaméthoxame. Le fardeau alimentaire prévu pour les bovins laitiers est de 0,37 ppm, et de 0,28 ppm pour les bovins de boucherie. Le résidu prévu de clothianidine est de 0,0017 ppm dans le lait et de 0,0029 ppm dans les tissus. Il s'agit d'une estimation prudente.

Tableau 2 Aperçu des études sur le métabolisme dans les végétaux et dans les animaux et évaluation des risques

ÉTUDES SUR LES VÉGÉTAUX	
CULTURES (n = 4)	**Clothianidine**
	tomate, pomme, maïs, betterave à sucre
RP (SURVEILLANCE ET LMR)	Subst. initiale seulement (TI-435)
RP (ÉVALUATION DES RISQUES)	Plantes : subst. initiale seulement (TI-435) Cultures subséquentes : subst. initiale, TZNG, MNG
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIFFÉRENTES CULTURES	En vue de nouvelles utilisations sur des légumes-racines ou des légumes-feuilles, il faudra procéder à des essais au champ pour doser le TMG ou présenter de nouvelles données sur le métabolisme, de préférence les résultats d'études sur des parcelles contiguës avec radiomarquage des fractions thiazol- et nitroimino-.

Matrices	Métabolites majeurs (> 10 % RRT)	Métabolites mineurs
Oeufs de poule	TI-435, TZNG	TZU, MNG, NTG, urée
Muscle de chèvre	TI-435, TZU	TZNG, TZMU, TMG, MG, MNG, NTG, TZG, ATMG-Pyr, urée
Foie de chèvre	TMG-produits d'addition	MG, urée, NTG, TZG, TMG, TZU, TZMU, ATMG-Pyr, TZNG
Reins de chèvre	TZMU, TZU, TZG, ATMG-Pyr	TZNG, TZMU, TMG, MNG, NTG, urée
Graisses de chèvre	TI-435, TZMU, TZU	TZNG, TZMU, TMG, MNG, NTG, TZG, ATMG-Pyr, urée
Lait de chèvre	TI-435, TZNG, TZU	TZMU, TMG, MNG, NTG, TMHG, urée
Résidu préoccupant	TI-435. Le TZMU est exclus parce qu'il ne porte pas, structurellement, le groupe nitro-, dont on croit qu'il contribue à la neurotoxicité. Le TZU, le TZG, le TZNG, l'ATMG-pyruvate et l'ATG-acétate sont inclus dans l'évaluation des risques parce qu'il n'existe pas de renseignements toxicologiques les concernant.	

STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE

Les résidus de clothianidine (pas des métabolites) demeurent stables pendant au moins 24 mois dans la betterave à sucre, le maïs et le canola. Aucune correction des concentrations de résidus n'est nécessaire pour tenir compte de la dissipation en cours d'entreposage.

ESSAIS AU CHAMP SUR LES CULTURES - MAÏS ET CANOLA, TRAITEMENT DES SEMENCES

Des essais au champ sur des cultures de maïs de grande culture, soufflé et sucré, ont été réalisés dans des zones représentatives (1, 2, 3, 5, 5B, 6, 7A, 10, 11, 12). Essais sur le canola dans des zones représentatives (2, 5, 7, 11, 14).

Denrée	Dose totale g m.a./ha	DAAR (jours)	Subst. à analyser	Conc. résidus (ppm)				
				Min.	Max.	MPEET	Moy.	Écart-type
Fourrage vert avec épis	121,8 - 187,3	72 - 113	TI-435	< 0,002	0,061	0,056	0,01	0,011
Épis	121,8 - 187,3	75 - 115	TI-435	< 0,001	0,01	0,01	0	0,01
Fourrage vert	121,8 - 187,3	83 - 134	TI-435	< 0,002	0,037	0,035	0,01	0,01
Fourrage sec	121,8 - 187,3	119 - 159	TI-435	< 0,002	0,052	0,045	0,01	0,013
Grain	121,8 - 187,3	119 - 159	TI-435	< 0,001	0,01	0,01	0	0
Semences de canola	39,9 - 43,3	92 - 136	TI-435	< 0,002	0	0	0	0

LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS	
Maïs (grande culture, grain); maïs (soufflé, grain); maïs (sucré, grain et épis, enveloppe retirée); canola (semences)	0,01 ppm

ACCUMULATION DANS LES CULTURES D'ASSOLEMENT, AU CHAMP- FEUILLES DE MOUTARDE, NAVET, BLÉ

La dose pour la culture principale (maïs) est de 2 mg m.a./semence. La présence de résidus de clothianidine et de TZNG est signalée. Seulement les racines de navet, la paille de blé et le grain de blé contiennent des résidus à une conc. inférieure à 0,01 ppm (LQ) pour la clothianidine et le TZNG séparément, à l'intervalle d'attente avant le semis (AAS) de 30 jours. La quantité de résidus de clothianidine sur les feuilles de moutarde, les feuilles de navet, le fourrage vert de blé et le foin de blé augmente en fonction des différents intervalles AAS. Entre 357 et 366 jours d'AAS, la conc. des résidus de clothianidine dans toutes les cultures subséquentes était inférieure à la LQ. Par conséquent, un intervalle AAS de 30 jours peut seulement être justifiée pour les grains de céréales, les graminées, les aliments pour animaux autres que des graminées et le soya/haricots secs. L'intervalle AAS doit être de 12 mois dans le cas des légumes-feuilles, des légumes-racines et des légumes à tubercules. Le maïs et le canola peuvent être semés sans attendre.

ALIMENTS TRANSFORMÉS DESTINÉS À L'ALIMENTATION HUMAINE OU ANIMALE

La concentration des résidus de clothianidine est inférieure à 0,01 ppm (LQ) dans les semences de canola et dans les grains de maïs. Par conséquent, aucune autre analyse des denrées transformées n'a été réalisée. Aucun facteur de concentration n'a été considéré pour les utilisations proposées.

ALIMENTATION DU BÉTAIL

La clothianidine a été administrée par voie orale à des bovins laitiers aux doses de 0,26, 0,8 et 2,56 mg/kg d'aliments. La concentration des résidus du TI-435, soit le TZG, le TZU et l'ATMG-pyruvate est dans chaque cas inférieure à 0,01 ppm (LQ) dans le lait. Celle des résidus TZG, TZU et ATMG-pyruvate a été dans chaque cas inférieure à 0,02 ppm (LQ) dans le muscle, les reins, le foie et les tissus adipeux. La charge alimentaire théorique maximale (CATM) a été estimée en tenant compte de la contribution des résidus de clothianidine dans les aliments pour animaux attribuables au traitement des semences avec la clothianidine et le thiaméthoxame. La clothianidine est le résidu préoccupant du thiaméthoxame. Le fardeau alimentaire prévu pour les bovins laitiers est de 0,37 ppm, et de 0,28 ppm pour les bovins de boucherie. Le résidu prévu de clothianidine est de 0,0017 ppm dans le lait et de 0,0029 ppm dans les tissus. Il s'agit d'une estimation prudente.

Tableau 2 Aperçu des études sur le métabolisme dans les végétaux et dans les animaux et évaluation des risques

ÉTUDES SUR LES VÉGÉTAUX	
CULTURES (n = 4)	**Clothianidine**
	tomate, pomme, maïs, betterave à sucre
RP (SURVEILLANCE ET LMR)	Subst. initiale seulement (TI-435)
RP (ÉVALUATION DES RISQUES)	Plantes : subst. initiale seulement (TI-435) Cultures subséquentes : subst. initiale, TZNG, MNG
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIFFÉRENTES CULTURES	En vue de nouvelles utilisations sur des légumes-racines ou des légumes-feuilles, il faudra procéder à des essais au champ pour doser le TMG ou présenter de nouvelles données sur le métabolisme, de préférence les résultats d'études sur des parcelles contiguës avec radiomarquage des fractions thiazol- et nitroimino-

ÉTUDES SUR LES ANIMAUX			
ANIMAUX (n = 2)		Chèvre et poule	
RP (SURVEILLANCE ET LMR)		Subst. initiale seulement	
RP (ÉVALUATION DES RISQUES)		Bovins : clothianidine, TZU, TZG, TZNG, ATMG–pyruvate Volaille : clothianidine, TZU, TZG, TZNG, ATG-acétate	
PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ LES ANIMAUX		Certains métabolites uniques ont été trouvés chez la poule, la chèvre et le rat, du fait que seulement le radiomarqueur sur la fraction nitroimino- a été utilisé dans l'étude sur les bovins.	
RÉSIDUS SOLUBLES DANS LES GRAISSES		Non	
RISQUES D'ORDRE ALIMENTAIRE (ALIMENTS, EAU)			
Risque d'ordre alimentaire d'intoxication chronique autre que de cancer **DJA = 0,033 mg/kg p.c.** **CPE = 13,2 µg m.a./L (niveau II)**	**POPULATION**	**ÉVALUATION DU RISQUE (% DJA)**	
		Aliments (LMR)	**Aliments + CPE**
	tous les nourrissons < 1 an	1,2	4
	enfants 1 à 2 ans	2,3	3,6
	enfants 3 à 5 ans	1,7	2,9
	enfants 6 à 12 ans	1	1,8
	jeunes 13 à 19	0,5	1,2
	adultes 20 à 49 ans	0,4	1,2
	adultes 50+ ans	0,4	1,2
	femmes 13 à 49 ans	0,4	1,2
	population totale	0,6	1,4
Analyse de l'exposition aiguë par voie alimentaire, déterministe, 95e percentile	**POPULATION**	**ÉVALUATION DU RISQUE (% DARf)**	
		Aliments (LMR)	**Aliments + CPE**
DARf = 0,25 mg/kg p.c.	**femmes 13 ans et +**	0,15	0,3
DARf = 0,25 mg/kg p.c.	**population totale**	0,24	0,46

Évaluation du risque de cancer ERU = $2,3 \times 10^{-3}$	Population	Aliments (RMEC)	Aliments + CPE (RMEC)
	tous les nourrissons < 1 an	$2,99 \times 10^{-7}$	$2,40 \times 10^{-6}$
	enfants 1 à 2 ans	$6,50 \times 10^{-7}$	$1,60 \times 10^{-6}$
	enfants 3 à 5 ans	$4,66 \times 10^{-7}$	$1,36 \times 10^{-6}$
	enfants 6 à 12 ans	$2,78 \times 10^{-7}$	$8,92 \times 10^{-7}$
	jeunes 13 à 19	$1,42 \times 10^{-7}$	$6,05 \times 10^{-7}$
	adultes 20 à 49 ans	$1,01 \times 10^{-7}$	$6,99 \times 10^{-7}$
	adultes 50+ ans	$9,34 \times 10^{-8}$	$7,22 \times 10^{-7}$
	femmes 13 à 49 ans	$1,01 \times 10^{-7}$	$6,96 \times 10^{-7}$
	population totale	$1,59 \times 10^{-7}$	$7,99 \times 10^{-7}$

ÉTUDES SUR LES ANIMAUX			
ANIMAUX (n = 2)		Chèvre et poule	
RP (SURVEILLANCE ET LMR)		Subst. initiale seulement	
RP (ÉVALUATION DES RISQUES)		Bovins : clothianidine, TZU, TZG, TZNG, ATMG–pyruvate Volaille : clothianidine, TZU, TZG, TZNG, ATG-acétate	
PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ LES ANIMAUX		Certains métabolites uniques ont été trouvés chez la poule, la chèvre et le rat, du fait que seulement le radiomarqueur sur la fraction nitroimino- a été utilisé dans l'étude sur les bovins.	
RÉSIDUS SOLUBLES DANS LES GRAISSES		Non	
RISQUES D'ORDRE ALIMENTAIRE (ALIMENTS, EAU)			
Risque d'ordre alimentaire d'intoxication chronique autre que de cancer **DJA = 0,033 mg/kg p.c.** **CPE = 13,2 µg m.a./L (niveau II)**	POPULATION	ÉVALUATION DU RISQUE (% DJA)	
		Aliments (LMR)	Aliments + CPE
	tous les nourrissons < 1 an	1.2	4
	enfants 1 à 2 ans	2.3	3.6
	enfants 3 à 5 ans	1.7	2.9
	enfants 6 à 12 ans	1	1.8
	jeunes 13 à 19	0.5	1.2
	adultes 20 à 49 ans	0.4	1.2
	adultes 50+ ans	0.4	1.2
	femmes 13 à 49 ans	0.4	1.2
	population totale	0.6	1.4
Analyse de l'exposition aiguë par voie alimentaire, déterministe, 95e percentile	POPULATION	ÉVALUATION DU RISQUE (% DARf)	
		Aliments (LMR)	Aliments + CPE
DARf = 0,25 mg/kg p.c.	femmes 13 ans et +	0.15	0.3
DARf = 0,25 mg/kg p.c.	population totale	0.24	0.46

Évaluation du risque de cancer ERU = 2,3× 10^{-3}	Population	Aliments (RMEC)	Aliments + CPE (RMEC)
	tous les nourrissons < 1 an	2.99×10^{-7}	2.40×10^{-6}
	enfants 1 à 2 ans	6.50×10^{-7}	1.60×10^{-6}
	enfants 3 à 5 ans	4.66×10^{-7}	1.36×10^{-6}
	enfants 6 à 12 ans	2.78×10^{-7}	8.92×10^{-7}
	jeunes 13 à 19	1.42×10^{-7}	6.05×10^{-7}
	adultes 20 à 49 ans	1.01×10^{-7}	6.99×10^{-7}
	adultes 50+ ans	9.34×10^{-8}	7.22×10^{-7}
	femmes 13 à 49 ans	1.01×10^{-7}	6.96×10^{-7}
	population totale	1.59×10^{-7}	7.99×10^{-7}

Annexe V Évaluation environnementale

Tableau 1 Propriétés physiques et chimiques de la matière active présentant un lien avec l'environnement

Propriété	Valeur	Commentaires
Solubilité dans l'eau à 20 °C	327 mg m.a./L	Très soluble dans l'eau. Un des signes d'un potentiel élevé d'entraînement par lessivage
Pression de vapeur	$1,3 \times 10^{-10}$ Pa à 25 °C $3,8 \times 10^{-11}$ Pa à 20 °C (extrapolation à 20 °C)	Non volatil à partir de la surface de l'eau ou d'un sol humecté
Constante d'Henry à 25 °C	$1/H = 2,5 \times 10^{13}$ $K = 9,8 \times 10^{-16}$ atm m^3/mole	
K_{oe} log K_{oe}	5 0,7 à 25 °C	Risque peu d'être bioaccumulé
pK_a	11,09 à 20 °C	En conditions acides ou neutres, la clothianidine sera sous forme non dissociée.
Absorption UV-visible	Maximum de 265,5 nm dans les solutions acides ou neutres, maximum de 246,0 nm dans les solutions basiques	La phototransformation devrait être minime dans l'environnement naturel.

Annexe V Évaluation environnementale

Tableau 1 Propriétés physiques et chimiques de la matière active présentant un lien avec l'environnement

Propriété	Valeur	Commentaires
Solubilité dans l'eau à 20 °C	327 mg m.a./L	Très soluble dans l'eau. Un des signes d'un potentiel élevé d'entraînement par lessivage
Pression de vapeur	$1,3 \times 10^{-10}$ Pa à 25 °C $3,8 \times 10^{-11}$ Pa à 20 °C (extrapolation à 20 °C)	Non volatil à partir de la surface de l'eau ou d'un sol humecté
Constante d'Henry à 25 °C	$1/H = 2,5 \times 10^{13}$ $K = 9.8 \times 10^{-16}$ atm m^3/mole	
K_{oe} log K_{oe}	5 0,7 à 25 °C	Risque peu d'être bioaccumulé
pK_a	11.09 à 20 °C	En conditions acides ou neutres, la clothianidine sera sous forme non dissociée.
Absorption UV-visible	Maximum de 265,5 nm dans les solutions acides ou neutres, maximum de 246,0 nm dans les solutions basiques	La phototransformation devrait être minime dans l'environnement naturel.

Tableau 2 Sommaire des études sur la dissipation au champ - milieux terrestres

Étude	Emplacement (écorégion)	Persistance	Rémanence		Lessivage	Produits de transformation	
		TD50* (jours)	TD_{90}* (jours)	Résidus (%)**	Profondeur maximale	Majeurs	Mineurs
Canada	Branchton, Ontario (8.1)	365 persistant	1 279	80	30 cm	aucun	TZNG, MNG, TZMU TMG
	Saskatoon, Saskatchewan (9.3)	N. D. persistant§	N. D.	91	30 cm	aucun	MNG, TZNG, TMG
États-Unis	Northwood, Dakota du Nord (9.2)	1 386 persistant	4 606	134	45 cm	aucun	TZNG, MNG, TZMU
	New Holland, Ohio (8.2)	277 persistant	980	52	60 cm	aucun	TZNG, MNG, TZMU
	Arena, Wisconsin (8.2)	315 persistant	1 355	89	60 cm	aucun	TZNG, MNG, TZMU

* Total des résidus à toutes les profondeurs de sol

** % de la concentration au jour 0 mesuré à la saison de croissance suivante (fin de la période de 4 - 6 mois pour le canola et le maïs)

§ N. D. : non déterminé à cause de la dissipation très limitée.

Tableau 3 Devenir et comportement dans le milieu terrestre

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Commentaires
Transformation abiotique			
Hydrolyse	clothianidine	pas d'hydrolyse à pH 5, pH 7 et pH 9	pas une voie importante de transformation dans l'environnement
Phototransformation dans l'air	clothianidine	non requise, non volatil	
Biotransformation			
Biotransformation dans les sols aérobies	clothianidine	495 - 990 jours	persistant dans le sol produits de transformation majeurs : TZNG et MNG (10 - 11 % RA) produits de transformation mineurs : TZMU, NTG, CO_2 (17 %)

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Commentaires
Mobilité			
Adsorption / désorption dans le sol	clothianidine	K_d adsorption = 0,5 - 4,14 K_{co} adsorption = 84 - 345	mobilité modérée à élevée
	MNG	K_d adsorption = 0,02 - 0,4 K_{co} adsorption = 5,2 - 34,3	mobilité très élevée
	TZNG	K_d adsorption = 0,6 - 4,7 K_{co} adsorption = 205 - 433	mobilité modérée
	TZMU	K_d adsorption = 0,13 - 0,65 K_{co} adsorption = 46 - 96	mobilité très élevée à élevée
	TMG	K_d adsorption = 2,4 - 39 K_{co} adsorption = 525 -6 159	mobilité restreinte à immobilité
Lessivage dans le sol	non requis - L'étude sur l'adsorption/désorption suffit.		
Volatilisation	non requis - non volatil		
Études sur le terrain			
Dissipation au champ (études canadiennes appropriées)	clothianidine	TD_{50} = 385 - 1 386 j TD_{90} = 1 279 - 4 606 j % rémanence = > 80 % après 4 - 6 mois	persistant dans les conditions observées sur le terrain pas de formation de produits de transformation majeurs Les produits de transformation mineurs sont le TZNG, le MNG, le TZMU et le TMG.
Lessivage - au champ		Pas de résidus décelés sous la tranche de sol de 0 - 45 cm	Peu de potentiel de lessivage

Tableau 2 Sommaire des études sur la dissipation au champ - milieux terrestres

Étude	Emplacement (écorégion)	Persistance	Rémanence		Lessivage	Produits de transformation	
		TD50* (jours)	TD_{90}* (jours)	Résidus (%)**	Profondeur maximale	Majeurs	Mineurs
Canada	Branchton, Ontario (8.1)	365 persistant	1 279	80	30 cm	aucun	TZNG, MNG, TZMU TMG
	Saskatoon, Saskatchewan (9.3)	N. D. persistant§	N. D.	91	30 cm	aucun	MNG, TZNG, TMG
États-Unis	Northwood, Dakota du Nord (9.2)	1 386 persistant	4 606	134	45 cm	aucun	TZNG, MNG, TZMU
	New Holland, Ohio (8.2)	277 persistant	980	52	60 cm	aucun	TZNG, MNG, TZMU
	Arena, Wisconsin (8.2)	315 persistant	1 355	89	60 cm	aucun	TZNG, MNG, TZMU

* Total des résidus à toutes les profondeurs de sol

** % de la concentration au jour 0 mesuré à la saison de croissance suivante (fin de la période de 4 - 6 mois pour le canola et le maïs)

§ N. D. : non déterminé à cause de la dissipation très limitée.

Tableau 3 Devenir et comportement dans le milieu terrestre

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Commentaires
Transformation abiotique			
Hydrolyse	clothianidine	pas d'hydrolyse à pH 5, pH 7 et pH 9	pas une voie importante de transformation dans l'environnement
Phototransformation dans l'air	clothianidine	non requise, non volatil	
Biotransformation			
Biotransformation dans les sols aérobies	clothianidine	495 - 990 jours	persistant dans le sol produits de transformation majeurs : TZNG et MNG (10 - 11 % RA) produits de transformation mineurs : TZMU, NTG, CO_2 (17 %)

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Commentaires
Mobilité			
Adsorption / désorption dans le sol	clothianidine	K_d adsorption = 0,5 - 4,14 K_{oc} adsorption = 84 - 345	mobilité modérée à élevée
	MNG	K_d adsorption = 0,02 - 0,4 K_{oc} adsorption = 5,2 - 34,3	mobilité très élevée
	TZNG	K_d adsorption = 0,6 - 4,7 K_{oc} adsorption = 205 - 433	mobilité modérée
	TZMU	K_d adsorption = 0,13 - 0,65 K_{oc} adsorption = 46 - 96	mobilité très élevée à élevée
	TMG	K_d adsorption = 2,4 - 39 K_{oc} adsorption = 525 -6 159	mobilité restreinte à immobilité
Lessivage dans le sol	non requis - L'étude sur l'adsorption/désorption suffit.		
Volatilisation	non requis - non volatil		
Études sur le terrain			
Dissipation au champ (études canadiennes appropriées)	clothianidine	TD_{50} = 385 - 1 386 j TD_{90} = 1 279 - 4 606 j *G* rémanence = > 80 *G* après 4 - 6 mois	persistant dans les conditions observées sur le terrain pas de formation de produits de transformation majeurs Les produits de transformation mineurs sont le TZNG, le MNG, le TZMU et le TMG.
Lessivage - au champ		Pas de résidus décelés sous la tranche de sol de 0 - 45 cm	Peu de potentiel de lessivage

Tableau 4 Évaluation de la concentration dans le milieu (niveau 1) de la clothianidine - sources d'approvisionnement en eau potable

Eau souterraine (µg m.a./L)	Réservoirs (µg m.a./L)		Étangs-réservoirs (µg m.a./L)	
Concentration moyenne annuelle[a]	Aigu[b]	Chronique[c]	Aigu[b]	Chronique[c]
37,1	3	0,28	1,7	0,38

[a] Moyenne annuelle maximale - simulation portant sur 20 ans
[b] 90e percentile des pointes annuelles
[c] 90e percentile des moyennes annuelles

Tableau 5 Évaluation de la concentration dans le milieu (niveau 2) de la clothianidine - sources d'approvisionnement en eau potable

	Eau souterraine (µg m.a./L)	
	90e percentile	50e percentile
Ontario	23,7103	22,1301
Québec	16,48417	13,22874

Tableau 6 Sommaire des effets de la clothianidine sur les organismes terrestres

Groupe	Organisme	Étude	DSEO/CSEO	$DL_{50}/CL_{50}/CE_{25}$	Degré de toxicité
Oiseaux	colin de Virginie	tox. aiguë, orale	500 mg/kg p.c.	> 2 000 mg/kg p.c.	pratiquement non toxique
	caille du Japon	tox. aiguë, orale	12,5 mg/kg p.c.	423 mg/kg p.c.	modérément toxique
	colin de Virginie	tox. aiguë, alimentaire	309 mg/kg aliments	5 230 mg/kg aliments	pratiquement non toxique
	canard colvert	tox. aiguë, alimentaire	646 mg/kg aliments	> 5 040 mg/kg aliments	pratiquement non toxique
	colin de Virginie	tox. reproduction	205 mg/kg aliments	—	—
	canard colvert	tox. reproduction	205 mg/kg aliments	—	—
Mammifères	rat	tox. aiguë, orale	—	> 5 000 mg/kg p.c.	faible
	souris	tox. aiguë, orale	—	389 mg/kg p.c.	élevé
	rat	tox. cutanée	—	> 2 000 mg/kg p.c.	faible

Groupe	Organisme	Étude	DSEO/CSEO	$DL_{50}/CL_{50}/CE_{25}$	Degré de toxicité
	rat	tox. par inhalation	—	> 5,53 mg/L	faible
	rat	tox., reproduction	31,2 mg/kg p.c./j pour les parents	—	élevé
			9,8 mg/kg p.c./j pour les descendants	—	élevé
	chien Beagle	tox. chronique, orale	34,3 mg/kg p.c./j	—	—
Arthropodes utiles	abeille domestique (tox. aiguë, orale)	clothianidine	—	0,0036 µg/abeille	élevé
		TMG	≥ 152 µg/abeille	> 152 µg/abeille	pratiquement non toxique
		MNG	≥ 153 µg/abeille	> 153 µg/abeille	pratiquement non toxique
		TZMU	≥ 113 µg/abeille	> 113 µg/abeille	pratiquement non toxique
		TZNG	0,89 µg/abeille	3,95 µg/abeille	modérément toxique

Tableau 7 Sommaire des évaluations des risques encourus par les organismes terrestres

Organisme	Effet	DSEO ou CSEO	CPE	Marge de sécurité	Risque	Mesures d'atténuation
colin de Virginie	alimentaire (maïs)	27,6 mg/kg par jour	367,05 mg/kg par jour	0,07	élevé	énoncé sur l'étiquette
colin de Virginie	alimentaire (canola)	27,6 mg/kg par jour	195,76 mg/kg par jour	0,14	modéré	énoncé sur l'étiquette
caille du Japon	aigu (maïs)	12,5 mg/kg (1,7 semence)	65 mg/kg (52 semences)	0,03	élevé	énoncé sur l'étiquette
caille du Japon	aigu (canola)	12,5 mg/kg par jour (1 325 semences)	33,4 mg/kg (2 087 semences)	0,63	modéré	énoncé sur l'étiquette
canard colvert	alimentaire (maïs)	26,9 mg/kg par jour	215,2 mg/kg par jour	0,12	modéré	énoncé sur l'étiquette
canard colvert	alimentaire (canola)	26,9 mg/kg par jour	114,8 mg/kg par jour	0,23	modéré	énoncé sur l'étiquette
colin de Virginie	reproduction (maïs)	18,3 mg/kg par jour	367,05 mg/kg par jour	0,05	élevé	énoncé sur l'étiquette

Tableau 4 Évaluation de la concentration dans le milieu (niveau 1) de la clothianidine - sources d'approvisionnement en eau potable

Eau souterraine (µg m.a./L)	Réservoirs (µg m.a./L)		Étangs-réservoirs (µg m.a./L)	
Concentration moyenne annuelle[a]	Aigu[b]	Chronique[c]	Aigu[b]	Chronique[c]
37,1	3	0,28	1,7	0,38

[a] Moyenne annuelle maximale - simulation portant sur 20 ans
[b] 90e percentile des pointes annuelles
[c] 90e percentile des moyennes annuelles

Tableau 5 Évaluation de la concentration dans le milieu (niveau 2) de la clothianidine - sources d'approvisionnement en eau potable

Eau souterraine (µg m.a./L)		
	90e percentile	**50e percentile**
Ontario	23,7103	22,1301
Québec	16,48417	13,22874

Tableau 6 Sommaire des effets de la clothianidine sur les organismes terrestres

Groupe	Organisme	Étude	DSEO/CSEO	$DL_{50}/CL_{50}/CE_{25}$	Degré de toxicité
Oiseaux	colin de Virginie	tox. aiguë, orale	500 mg/kg p.c.	> 2 000 mg/kg p.c.	pratiquement non toxique
	caille du Japon	tox. aiguë, orale	12,5 mg/kg p.c.	423 mg/kg p.c.	modérément toxique
	colin de Virginie	tox. aiguë, alimentaire	309 mg/kg aliments	5 230 mg/kg aliments	pratiquement non toxique
	canard colvert	tox. aiguë, alimentaire	646 mg/kg aliments	> 5 040 mg/kg aliments	pratiquement non toxique
	colin de Virginie	tox. reproduction	205 mg/kg aliments	—	—
	canard colvert	tox. reproduction	205 mg/kg aliments	—	—
Mammifères	rat	tox. aiguë, orale	—	> 5 000 mg/kg p.c.	faible
	souris	tox. aiguë, orale	—	389 mg/kg p.c.	élevé
	rat	tox. cutanée	—	> 2 000 mg/kg p.c.	faible

Groupe	Organisme	Étude	DSEO/CSEO	$DL_{50}/CL_{50}/CE_{25}$	Degré de toxicité
	rat	tox. par inhalation	—	> 5,53 mg/L	faible
	rat	tox., reproduction	31,2 mg/kg p.c./j pour les parents	—	élevé
			9,8 mg/kg p.c./j pour les descendants	—	élevé
	chien Beagle	tox. chronique, orale	34,3 mg/kg p.c./j	—	—
Arthropodes utiles	abeille domestique (tox. aiguë, orale)	clothianidine	—	0,0036 µg/abeille	élevé
		TMG	> 152 µg/abeille	> 152 µg/abeille	pratiquement non toxique
		MNG	> 153 µg/abeille	> 153 µg/abeille	pratiquement non toxique
		TZMU	> 113 µg/abeille	> 113 µg/abeille	pratiquement non toxique
		TZNG	0,89 µg/abeille	3,95 µg/abeille	modérément toxique

Tableau 7 Sommaire des évaluations des risques encourus par les organismes terrestres

Organisme	Effet	DSEO ou CSEO	CPE	Marge de sécurité	Risque	Mesures d'atténuation
colin de Virginie	alimentaire (maïs)	27,6 mg/kg par jour	367,05 mg/kg par jour	0,07	élevé	énoncé sur l'étiquette
colin de Virginie	alimentaire (canola)	27,6 mg/kg par jour	195,76 mg/kg par jour	0,14	modéré	énoncé sur l'étiquette
caille du Japon	aigu (maïs)	12,5 mg/kg (1,7 semence)	65 mg/kg (52 semences)	0,03	élevé	énoncé sur l'étiquette
caille du Japon	aigu (canola)	12,5 mg/kg par jour (1 325 semences)	33,4 mg/kg (2 087 semences)	0,63	modéré	énoncé sur l'étiquette
canard colvert	alimentaire (maïs)	26,9 mg/kg par jour	215,2 mg/kg par jour	0,12	modéré	énoncé sur l'étiquette
canard colvert	alimentaire (canola)	26,9 mg/kg par jour	114,8 mg/kg par jour	0,23	modéré	énoncé sur l'étiquette
colin de Virginie	reproduction (maïs)	18,3 mg/kg par jour	367,05 mg/kg par jour	0,05	élevé	énoncé sur l'étiquette

Organisme	Effet	DSEO ou CSEO	CPE	Marge de sécurité	Risque	Mesures d'atténuation
colin de Virginie	reproduction (canola)	18,3 mg/kg par jour	195,76 mg/kg par jour	0,09	élevé	énoncé sur l'étiquette
canard colvert	reproduction (maïs)	8,5 mg/kg par jour	215,25 mg/kg par jour	0,04	élevé	énoncé sur l'étiquette
canard colvert	reproduction (canola)	8,5 mg/kg par jour	114,8 mg/kg par jour	0,07	élevé	énoncé sur l'étiquette
petits mammifères (poids corporel = 0,015 kg)	aigu (étude sur la souris)	DL_{50} = 389 mg/kg (310 semences **maïs**)	916 semences	0,34	modéré	énoncé sur l'étiquette
		DL_{50} = 389 mg/kg (24 303 semences **canola**)	36 650 semences	0,66	modéré	énoncé sur l'étiquette
mammifères taille moyenne (poids corporel = 0,035 kg)	aigu (étude sur la souris)	DL_{50} = 389 mg/kg (310 semences **maïs**)	785 semences	0,4	modéré	énoncé sur l'étiquette
		DL_{50} = 389 mg/kg (24 303 semences **canola**)	31 425 semences	0,77	modéré	énoncé sur l'étiquette
mammifères grande taille (poids corporel = 1,0 kg)	aigu (étude sur la souris)	DL_{50} = 389 mg/kg (310 semences **maïs**)	431 semences	0,72	modéré	énoncé sur l'étiquette
		DL_{50} = 389 mg/kg (24 303 semences **canola**)	17 250 semences	1,4	non	aucune requise
abeille domestique	aigu, voie orale	DL_{50} = 0,0036 μg/ abeille	—	—	si exposition, résidus peuvent présenter un risque	énoncé sur l'étiquette

Annexe VI Sommaire de la valeur

Allégations approuvées pour l'utilisation de Poncho 600

Culture	Organisme nuisible	Dose approuvée (g/ha)		Conclusion de l'ARLA	Commentaires
		Produit	m.a.		
Canola, colza	altise	250 ou 666mL/ 100 kg semences	150 ou 400g/ 100 kg semences	Utilisation complètement justifiée	250 mL/100 kg semences: À utiliser lorsque la pression exercée par l'altise est faible à modérée. 666 mL/100 kg semences: À utiliser lorsque la pression exercée par l'altise est d'élevée à extrême et où des mesures intensives de gestion sont requises
Maïs (sucré, de grande culture, soufflé)	chrysomèle (du Nord et occidentale) des racines du maïs	166,7 mL/ 80 000 semences	1,25 mg/ grain	Utilisation complètement justifiée	À la dose recommandée pour lutter contre la chrysomèle des racines du maïs, le produit permet de lutter aussi contre d'autres organismes nuisibles du maïs. Si la chrysomèle des racines du maïs n'est pas un organisme nuisible ciblé, appliquer la dose inférieure appropriée pour lutter contre les autres organismes nuisibles dont le nom est inscrit sur l'étiquette.
	altise du maïs, ver-gris noir, mouche des légumineuses, ver fil-de-fer	33,3 - 66,6 mL/ 80 000 semences	0,25 - 0,5 mg/grain		
	vers blancs (larves du hanneton européen, hanneton du Nord, scarabée japonais)	33,3 mL/ 80 000 semences	0,25 mg/ grain		

Organisme	Effet	DSEO ou CSEO	CPE	Marge de sécurité	Risque	Mesures d'atténuation
colin de Virginie	reproduction (canola)	18,3 mg/kg par jour	195,76 mg/kg par jour	0,09	élevé	énoncé sur l'étiquette
canard colvert	reproduction (maïs)	8,5 mg/kg par jour	215,25 mg/kg par jour	0,04	élevé	énoncé sur l'étiquette
canard colvert	reproduction (canola)	8,5 mg/kg par jour	114,8 mg/kg par jour	0,07	élevé	énoncé sur l'étiquette
petits mammifères (poids corporel = 0,015 kg)	aigu (étude sur la souris)	DL_{50} = 389 mg/kg (310 semences **maïs**)	916 semences	0,34	modéré	énoncé sur l'étiquette
		DL_{50} = 389 mg/kg (24 303 semences **canola**)	36 650 semences	0,66	modéré	énoncé sur l'étiquette
mammifères taille moyenne (poids corporel = 0,035 kg)	aigu (étude sur la souris)	DL_{50} = 389 mg/kg (310 semences **maïs**)	785 semences	0,4	modéré	énoncé sur l'étiquette
		DL_{50} = 389 mg/kg (24 303 semences **canola**)	31 425 semences	0,77	modéré	énoncé sur l'étiquette
mammifères grande taille (poids corporel = 1,0 kg)	aigu (étude sur la souris)	DL_{50} = 389 mg/kg (310 semences **maïs**)	431 semences	0,72	modéré	énoncé sur l'étiquette
		DL_{50} = 389 mg/kg (24 303 semences **canola**)	17 250 semences	1,4	non	aucune requise
abeille domestique	aigu, voie orale	DL_{50} = 0,0036 µg/abeille	—	—	si exposition, résidus peuvent présenter un risque	énoncé sur l'étiquette

Annexe VI Sommaire de la valeur

Allégations approuvées pour l'utilisation de Poncho 600

Culture	Organisme nuisible	Dose approuvée (g/ha)		Conclusion de l'ARLA	Commentaires
		Produit	m.a.		
Canola, colza	altise	250 ou 666mL/ 100 kg semences	150 ou 400g/ 100 kg semences	Utilisation complètement justifiée	250 mL/100 kg semences: À utiliser lorsque la pression exercée par l'altise est faible à modérée. 666 mL/100 kg semences: À utiliser lorsque la pression exercée par l'altise est d'élevée à extrême et où des mesures intensives de gestion sont requises
Maïs (sucré, de grande culture, soufflé)	chrysomèle (du Nord et occidentale) des racines du maïs	166,7 mL/ 80 000 semences	1,25 mg/ grain	Utilisation complètement justifiée	À la dose recommandée pour lutter contre la chrysomèle des racines du maïs, le produit permet de lutter aussi contre d'autres organismes nuisibles du maïs. Si la chrysomèle des racines du maïs n'est pas un organisme nuisible ciblé, appliquer la dose inférieure appropriée pour lutter contre les autres organismes nuisibles dont le nom est inscrit sur l'étiquette.
	altise du maïs, ver-gris noir, mouche des légumineuses, ver fil-de-fer	33,3 - 66,6 mL/ 80 000 semences	0,25 - 0,5 mg/grain		
	vers blancs (larves du hanneton européen, hanneton du Nord, scarabée japonais)	33,3 mL/ 80 000 semences	0,25 mg/ grain		

Références

Goring, C.M.a., D.A Laskowski, J.H. Hamaker and R.W. Meikle. 1975. Principles of Pesticide Degradation in Soil Pages 135 - 172 IN (R. Haque and V.H. Freed, eds.) Environmental Dynamics of Pesticides. Plenum Press, New York.

McCall, J.P., D.A. Laskowski, R.L. Swann and H.J. Dishburger. 1981. Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis. Pages 89-109 IN Test protocols for environmental fate and movement of toxicants. Proceedings of a symposium. Association of Official Analytical Chemists. 94th Annual Meeting, October 21-22, 1980. Washington, D.C.

Nagy, K.A. (1987). Field metabolic rate and food requirement scaling in mammals and birds. Ecol. Monogr. 57:111-128.

Urban, D.J. and N.J. Cook. 1986. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure, Ecological Risk Assessment*. EPA 540/9-85-001. U.S. EPA, Washington, D.C.

United States Environmental Protection Agency (USEPA). 1993. *Wildlife Exposure Factors Handbook*. Report No. EPA/600/R93/187. Volumes I and II. USEPA, Washington, D.C.

United States Food and Drug Administration. 1993. *Pesticide Analytical Manual* (PAM), Volume I: Multiresidue Methods, Third Edition. Available through the National Technical Information Service, Springfield, Virginia.